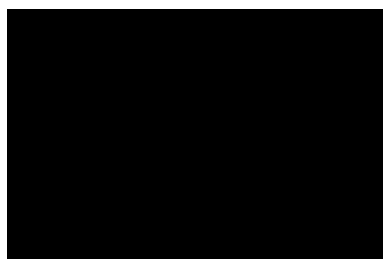




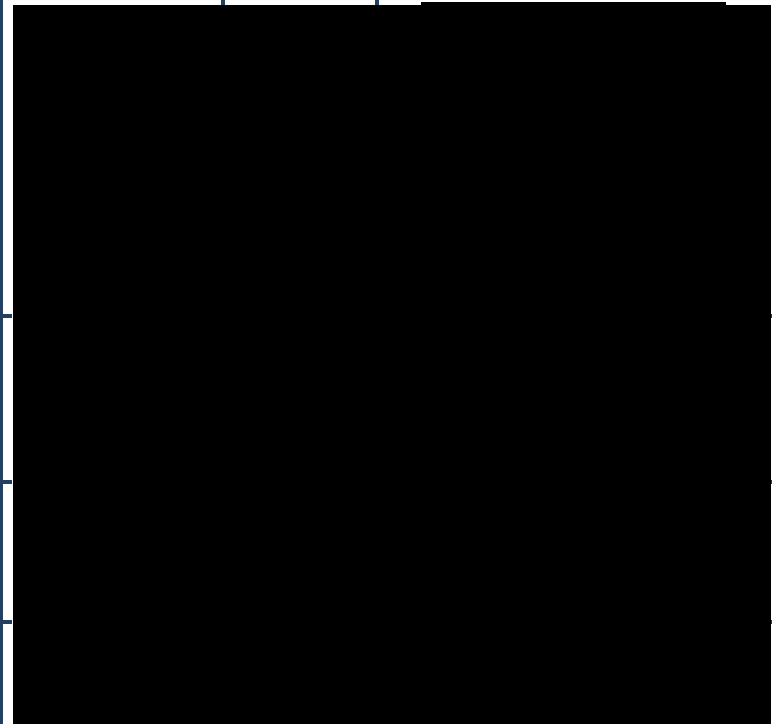
**ANAKINRA (KINERET®) STOSOWANA W LECZENIU
CHOROBY STILLA U DOROSŁYCH, MŁODZIEŻY, DZIECI
I NIEMOWLĄT W WIEKU 8 MIESIĘCY I STARSZYCH
O MASIE CIAŁA CO NAJMNIEJ 10 KG**

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ



Kraków, grudzień 2020 (aktualizacja: wrzesień 2021)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31-232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
			
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. ul. Sienna 82 00-815 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	6
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU.....	9
STRESZCZENIE	10
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	27
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	27
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	27
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	28
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	29
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	31
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	34
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	35
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	35
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	38
2.9. SYNTETA DANYCH	39
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	42
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	49
4.1. WSTĘP	49
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	50
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W POPULACJI PACJENTÓW Z UKŁADOWĄ POSTACIĄ MŁODZIEŃCZEGO, IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW	56
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W SUBPOPULACJI PACJENTÓW Z UKŁADOWĄ POSTACIĄ MŁODZIEŃCZEGO, IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW, Z AKTYWNĄ CHOROBA POMIMO STOSOWANIA WCZEŚNIEJSZYCH TERAPII – BADANIA RCT.....	56
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU PACJENTÓW Z AKTYWNĄ uMIZS POMIMO STOSOWANIA WCZEŚNIEJSZYCH TERAPII – BADANIE ANAJIS.....	58
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ANAKINRY W PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU PACJENTÓW Z AKTYWNĄ uMIZS POMIMO STOSOWANIA WCZEŚNIEJSZYCH TERAPII – BADANIE ANAJIS.....	69
5.1.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU PACJENTÓW Z AKTYWNĄ uMIZS POMIMO STOSOWANIA GKS I DMARD – BADANIE Ilowite.....	71
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO TOCILIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z AKTYWNĄ uMIZS POMIMO STOSOWANIA WCZEŚNIEJSZYCH TERAPII	74
5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO TOCILIZUMABU, W LECZENIU PACJENTÓW Z AKTYWNĄ uMIZS POMIMO STOSOWANIA WCZEŚNIEJSZYCH TERAPII	80
5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ANAKINRY W POŚREDNIM PORÓWNANIU DO TOCILIZUMABU, W LECZENIU PACJENTÓW Z AKTYWNĄ uMIZS POMIMO STOSOWANIA WCZEŚNIEJSZYCH TERAPII	83
5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO TOCILIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z AKTYWNYM uMIZS POMIMO STOSOWANIA GKS I DMARDs – badania obserwacyjne	85
5.4. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI W POPULACJI Z uMIZS	90
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W SUBPOPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z AKTYWNĄ CHOROBA STILLA POMIMO STOSOWANIA GKS I DMARDs/LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH LUB GKS, DMARDs/LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH I LEKÓW Z PROGRAMU LEKOWEGO B.33	123
6.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W PORÓWNANIU DO DMARDs W LECZENIU PACJENTÓW Z AKTYWNĄ AOSD POMIMO STOSOWANIA GKS I DMARDs/LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH	123

6.1.1.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W PORÓWNANIU DO DMARDs W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z AKTYWNĄ CHOROBA STILLA POMIMO STOSOWANIA GKS I DMARDs/LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH	126
6.1.2.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ANAKINRY W PORÓWNANIU DO DMARDs W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z AKTYWNĄ CHOROBA STILLA POMIMO STOSOWANIA GKS I DMARDs/LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH	129
6.2.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W PORÓWNANIU DO TOCILIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z AKTYWNĄ AOSD POMIMO STOSOWANIA GKS I DMARDs/LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH	131
6.3.	BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI W POPULACJI Z AOSD	143
7.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ANAKINRY	174
7.1.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ANAKINRY	176
8.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	181
8.1.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	181
9.	DYSKUSJA	186
10.	OGRAŃCZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	210
11.	WNIOSKI KOŃCOWE	217
12.	BIBLIOGRAFIA	220
13.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW	236
14.	ANEKS	243
14.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	243
14.1.1.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	244
14.1.2.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH	247
14.1.3.	WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)	248
14.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	255
14.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTÓW LECZNICZYCH	259
14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	260
14.5.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	340
14.6.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA ANAKINRY	396
14.6.1.	DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH	396
14.6.2.	DANE Z BADAŃ NIESPEŁNIAJĄCYCH KRYTERIÓW WŁĄCZENIA DO GŁÓWNEJ ANALIZY	429
14.7.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	435
14.8.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	463
14.9.	WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI PORÓWNAŃ POŚREDNICH	466
14.10.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)	471
14.11.	OCENA BADAŃ WIELORAMIENNYCH W SKALI NOS	475
14.12.	OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE	478
14.13.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2	483
14.14.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	496
14.15.	TABELE POMOCNICZE	500
14.16.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO	

PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU	505
14.17. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	508

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> ; Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ACR20/50/70	Kryteria odpowiedzi na leczenie według <i>American College of Rheumatology</i> , oznaczające poprawę objawów choroby o 20%/50%/70%
ACRpedi30/50/70/90	Pediatryczne kryteria odpowiedzi na leczenie według <i>American College of Rheumatology</i> , oznaczające poprawę objawów choroby o 30%/50%/70%/90%
AK	Analiza kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych
ANC	ang. <i>Absolute neutrophil count</i> ; Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych [neutrofilów]
AOSD	ang. <i>Adult-Onset Still's Disease</i> ; Choroba Still'a o początku w wieku dorosłym
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd	Brak danych
CAPS	ang. <i>Cryopyrin-associated periodic syndromes</i> ; Okresowe zespoły zależne od kriopiryny
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
CHAQ	ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> ; Dziecięcy kwestionariusz oceny zdrowia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CINCA	ang. <i>Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome</i> ; Przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skróno-stawowy
CI	ang. <i>Confidence interval</i> ; Przedział ufności
CR	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> ; Białko C-reaktywne
DMARD(s)	ang. <i>Disease-modifying antirheumatic drug(s)</i> ; Lek(i) przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
DRR	ang. <i>Drug retention rate</i> ; Czas pozostania na terapii danym lekiem
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica dataBASE</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ESR	ang. <i>Erythrocyte sedimentation rate</i> ; Wskaźnik opadania erytrocytów [odczyn Biernackiego]
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FMF	ang. <i>Familial Mediterranean fever</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Rodzinna gorączka śródziemnomorska
GGN	Górna granica normy
GKS	Glikokortykosteroidy
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Ryzyko względne
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IL-1	Interleukina-1
IL-6	Interleukina-6
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention to treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IQR	ang. <i>Interquartile range</i> ; Rozstęp międzykwartyłowy
LDH	ang. <i>Lactate dehydrogenase</i> ; Dehydrogenaza mleczanowa
MAS	ang. <i>Macrophage activation syndrome</i> ; Zespół aktywacji makrofagów
MDA	ang. <i>Minimal disease activity</i> ; Minimalna aktywność choroby
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
mg	Miligram
mITT	ang. <i>Modified intention to treat</i> ; Zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
ml	Mililitr
MTX	Metotreksat
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	ang. <i>Number needed to harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number needed to treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOMID	ang. <i>Neonatal-onset multisystem inflammatory disease</i> ; Noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> ; Skala do oceny jakości badań nierandomizowanych z grupą kontrolną
OR Peto	ang. <i>Peto Odds ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PP	ang. <i>Per protocol analysis</i> ; Analiza wyników w grupach zgodnie z protokołem badania
PR	ang. <i>Partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> ; Komitet ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytoczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
RB	ang. <i>Relative benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized clinical trial</i> ; Badanie kliniczne z randomizacją
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> ; Plan zarządzania ryzykiem
RR	ang. <i>Relative risk</i> ; Ryzyko względne
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SAA	ang. <i>Serum amyloid A</i> ; Surowiczy amyloid A
SD	ang. <i>Standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
SF-36	ang. <i>Short Form (36) Health Survey</i> ; 36-elementowy kwestionariusz do oceny jakości życia
TEAE	ang. <i>Treatment emergent adverse event</i> ; Zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia
TNF	ang. <i>Tumor necrosis factor</i> ; Czynnik martwicy nowotworu
U	ang. <i>Unit</i> ; Jednostka
uMIZS	Postać układowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted mean difference</i> ; Średnia ważona różnica

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [304]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej Analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kineret® (anakinra, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w tym:

- w postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS), z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania:
 - glikokortykosteroidów (GKS);
 - GKS i leku modyfikującego przebieg choroby (DMARD)/leku immunosupresyjnego;
 - GKS lub GKS i DMARD oraz: dwóch inhibitorów TNF- α i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane);
- w chorobie Still'a u dorosłych (AOSD; ang. *Adult-onset Still's Disease*) z niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) leczenia pomimo stosowania terapii:
 - GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych);
 - GKS i DMARDs oraz: dwoma inhibitorami TNF α , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem.

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [301], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [303] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [304],
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali NOS (badania nierandomizowane z grupą kontrolną), skali NICE (badania jednoramienne) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Biorąc pod uwagę refundowane i zarejestrowane wskazania, wytyczne praktyki klinicznej, mechanizm działania oraz [REDACTED] uznano za najodpowiedniejszy komparator do porównania z anakinrą w populacji pacjentów:

- z uMIZS:
 - od 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS: tocilizumab;
 - od 8 miesiąca do 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS lub GKS i DMARD: placebo;
 - od 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS i DMARD/leku immunosupresyjnego: tocilizumab;
 - z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS lub GKS i DMARD/leku immunosupresyjnego oraz: dwóch inhibitorów TNF- α i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane) – placebo;

- z AOSD:
 - niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) leczenia pomimo stosowania terapii GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych): tocilizumab;
 - niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) leczenia pomimo stosowania terapii GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych) oraz: dwoma inhibitorami TNF α , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem: placebo.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 3 randomizowane badania kliniczne, zawierające: bezpośrednie porównanie anakinry względem placebo w populacji z uMIZS- ANAJIS [1]-[2], bezpośrednie porównanie anakinry względem placebo w populacji z uMIZS i AOSD - NCT03265132 [31]-[35]¹ i bezpośrednie porównanie względem DMARDs w populacji z AOSD - NordicAOSD05 [36]-[39];
- 41 badań o niższej wiarygodności (obserwacyjnych), w tym:
 - w populacji z uMIZS:
 - badania prospektywne, jednoramienne: Gattorno i wsp. 2008 [13], Pascual i wsp. 2005 [17], Klein i wsp. 2019 [19], Gomes i wsp. 2011 [22],
 - badania retrospektywne, jednoramienne: Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp. 2011, 2013 [10], [9], Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12], Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7], Saccomanno i wsp. 2019 [14]/Tibaldi i wsp. 2018, [15], 2019 [16], Zeft i wsp. 2009 [20], Ohlsson i wsp. 2008 [21], Pardeo i wsp. 2021 [23], Giancane i wsp. 2020 [26]¹;
 - badanie retrospektywne, w populacji pacjentów z różnymi schorzeniami, z wyodrębnionymi wynikami dla uMIZS: Miettunen i wsp. 2011 [18];
 - badania dwuramienne: Atemnkeng i wsp. 2020 [24], Lainka i wsp. 2021 [25];
 - badania zawierające porównanie z tocilizumabem: Kearsley-Fleet i wsp. 2019 [27], Shenoi i wsp. 2017 [28]¹;
 - w populacji z uMIZS i AOSD: badania retrospektywne Lequerre i wsp. 2008 [29], Vitale i wsp. 2016 [30];
 - w populacji z AOSD:
 - badania dwuramienne, zawierające porównanie z tocilizumabem: Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41] i Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43], Vercruysse i wsp. 2019 [44], Farina i wsp. 2020 [45];
 - badania retrospektywne, jednoramienne: Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], Giampietro i wsp. 2013 [69], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], Iliou i wsp. 2013 [59], Sfriso i wsp. 2016 [60], Riera i wsp. 2011 [70], Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Franchini i wsp. 2010 [68], Giampietro i wsp. 2010 [72];
 - opisy serii przypadków: Naumann i wsp. 2010 [71], Fitzgerald i wsp. 2005 [63], Haraoui i wsp. 2004 [64], Priori i wsp. 2008 [65], Maria i wsp. 2014 [66], Kotter i wsp. 2007 [99] (jednocześnie przegląd systematyczny);
- 26 opracowań wtórnych:
 - 6 przeglądów systematycznych z meta-analizą: w tym 3 w populacji pacjentów z uMIZS (Otten i wsp. 2013 [86], Tarp i wsp. 2016 [81]-[83], Song i Lee, 2021 [96]) i 3 w populacji pacjentów z AOSD (Ruscitti i wsp. 2017 [80], Hong i wsp. 2014 [85], Ruscitti i wsp. 2020 [93]);
 - 19 przeglądów systematycznych bez metaanalizy: w tym 7 w populacji pacjentów z uMIZS (Gartlehner i wsp. 2008 [74], Swart i wsp. 2010 [76], Sönmez i wsp. 2018 [78], Boom i wsp. 2015 [84], Diamantopoulos i wsp. 2013 [87], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2019 [88], Anink i wsp., 2012 [89]), 5 w populacji pacjentów z AOSD (Ramos-Casals i wsp. 2008 [73], Junge i wsp. 2017 [79], Zhou i wsp. 2018 [90], Homood i wsp. 2014 [94], Giacomelli i wsp. 2021

¹ Brak danych na temat wcześniej stosowanych terapii; badanie uwzględnione na wniosek AOTMiT.

- [95]) i 4 w populacji pacjentów z uMIZS oraz AOSD (Kalliolias i wsp. 2008 [75], Moltó i Olive 2010 [77], Colafrancesco i wsp. 2019 [91], Vastert i wsp. 2019 [92]) oraz 2 opisy przypadków/serii przypadków z przeglądem literatury w populacji pacjentów z AOSD (Kötter i wsp. 2007 [99], Lenert i wsp. 2016 [100]-[101]), 1 opis przypadków/serii przypadków z przeglądem literatury w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD (Aguiar i wsp. 2015 [98]);
- 1 raport NHS England, 2014 [97];
 - 12 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Kineret® [106], streszczenie oraz pełne teksty 3 raportów EPAR (Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) dla produktu leczniczego Kineret® [107], [108], [109], publiczne obwieszczenie dotyczące zwiększonego ryzyka ciężkich infekcji oraz neutropenii u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze Kineret® oraz Enbrel® [110], ulotkę dla pacjenta zatwierdzoną przez FDA - produkt leczniczy Kineret® [111], obwieszczenie dotyczące zwiększonego ryzyka ciężkich zakażeń oraz neutropenii u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze Kineret® oraz Enbrel® [112], komunikat dla fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący skarg związanych z produktem leczniczym Kineret® odnoszących się do obecności materiału stałego na powierzchni igieł [113], fragmenty zaleceń PRAC dotyczące nowej treści informacji o produkcie leczniczym Kineret® [114], raport Lareb dotyczący zdarzeń niepożądanych [115], raport z badania kohortowego, dotyczący działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków biologicznych opracowany na zlecenie Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [116], zestawienie raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do Lareb oraz WHO [117];
 - 2 badania pierwotne uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: RCT Ilowite i wsp. 2009 [118]-[120] i opis przypadków Smith i wsp. 2018 [121]-[122].
 - 1 badanie RCT o akronimie TENDER [3]-[5], którego wyniki wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego tocilizumabu z anakinrą w populacji z uMIZS;
 - 3 badania nieopublikowane: 2005-004008-36 [102], NCT03932344 [103]-[104] i 2015-004393-16 [105].

WYNIKI:

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania anakinry w bezpośrednim porównaniu do placebo w populacji z uMIZS – badanie RCT

Badanie ANAJIS [1]-[2] było podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe i przeprowadzone w układzie grup równoległych. Uczestniczyli w nim pacjenci w wieku od 2 do 20 lat, z uMIZS zdiagnozowanym na podstawie kryteriów ILAR z 2001 roku, z aktywnymi objawami układowymi, utrzymującymi się pomimo stosowania doustnego prednizonu lub prednizolonu w dawce $\geq 0,3$ mg/kg lub 10 mg/dobę. Finalnie 79% zrekrutowanych chorych stosowało wcześniej również DMARDs (głównie metotreksat), a 54,2% leki biologiczne (inhibitor TNF α – etanercept), stąd badanie to odpowiada w stosunkowo wysokim stopniu subpopulacji chorych z uMIZS po niepowodzeniu leczenia GKS, aczęściowo subpopulacji pacjentów z uMIZS po niepowodzeniu leczenia GKS i DMARDs i po niepowodzeniu GKS, DMARDs i leków biologicznych.

24 pacjentów zostało przydzielonych do grupy badanej (N=12), stosującej anakinrę w dawce 2 mg/kg/dobę (max. 100 mg/dobę), podskórnie i grupy kontrolnej (N=12) leczonej placebo. Pacjenci równocześnie z anakinrą mogli stosować NLPZ i GKS. Okres leczenia i obserwacji w randomizowanej fazie wynosił 1 miesiąc, po tym okresie czasu pacjenci mogli kontynuować udział w 11-miesięcznej fazie przedłużonej, w trakcie której wszyscy stosowali anakinrę.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z uMIZS anakinry w dawce 2 mg/kg/dobę (max. 100 mg/dobę) w porównaniu z placebo, wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania:**
 - odpowiedzi na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 30, co oznacza, że w badaniu osiągnięto główny punkt końcowy;
 - układowej odpowiedzi na leczenie;

- odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACRpedi 30 i jednoczesnym brakiem gorączki;
- odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACRpedi 30 i jednoczesnym brakiem gorączki oraz stężeniem CRP <15 mg/l;
- odpowiedzi na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 50;
- odpowiedzi na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 70;
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym obniżeniem względem wartości wyjściowych:**
 - stężenia białka CRP;
 - parametru ESR (wskaźnika opadania erytrocytów) w czasie 1 godziny;
 - stężenia SAA (surowiczego amyloidu A);
 - liczby stawów z aktywnym procesem zapalnym;
 - ogólnej oceny aktywności choroby przeprowadzonej przez lekarza w skali VAS (wizualnej skali analogowej);
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania:**
 - odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACRpedi 30;
 - odpowiedzi na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 100;
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie obniżenia względem wartości wyjściowych (niemniej jednak w przypadku wszystkich poniższych parametrów, odnotowano % większą poprawę w wyniku stosowania anakinry, w porównaniu z placebo):**
 - liczby stawów z ograniczoną ruchomością;
 - wpływu aktywności choroby na codzienne funkcjonowania pacjenta w kwestionariuszu CHAQ;
 - ogólnej oceny samopoczucia (stanu) dziecka przeprowadzonej przez rodzica/pacjenta w skali VAS;
 - ogólnej oceny odczuwanego przez dziecko bólu przeprowadzonej przez rodzica/pacjenta w skali VAS;

w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc.

W otwartej fazie przedłużonej 22/24 pacjentów stosowało terapię anakinrą przez 11 miesięcy, w tym 12 leczonych w fazie RCT anakinrą i 10 stosujących w fazie RCT placebo [1].

Spśród 10 pacjentów, którym zmieniono terapię z placebo na anakinrą, 9 uzyskało odpowiedź na leczenie w 2 miesiącu badania. W porównaniu z wartościami wyjściowymi, w wyniku terapii anakinrą, pod koniec otwartej fazy przedłużonej (12 miesiąc badania) zaobserwowano liczbową redukcję (nie przeprowadzono formalnych obliczeń statystycznych) średniej liczby stawów objętych procesem zapalnym, stawów o ograniczonej ruchomości, nasilenia choroby w ocenie lekarza a także poprawę ogólnego samopoczucia dziecka w ocenie rodziców, ograniczenie bólu czy wpływu choroby na codzienne życie w kwestionariuszu CHAQ, zarówno w grupie lecznej od początku anakinrą, jak i w grupie, w której rozpoczęto stosowanie analizowanej interwencji w fazie otwartej. Obniżeniu uległy również markery stanu zapalnego, takie jak ESR, poziom CRP, SAA czy średnia liczba leukocytów [1].

Ogólnie 17 pacjentów kontynuowało udział w badaniu do 6 miesiąca, a mediana dawki stosowanych glikokortykosteroidów – prednizolonu wynosiła 0,18 mg/kg (mediana 0,16, zakres 0-0,58). W przypadku 6 chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, dzienna dawka prednizolonu wynosiła <10 mg lub 0,3 mg/kg, podczas gdy w momencie rekrutacji do badania stosowali oni te leki w średniej dawce $0,51 \pm 0,32$ mg/kg. Pacjenci ci uzyskali odpowiedź na leczenie anakinrą po 1 miesiącu terapii i uzyskali poprawę ACR 50 lub ACR 70.

Do 12 miesiąca, terapię kontynuowało 16 pacjentów, spośród których 7 uzyskało odpowiedź na leczenie, 6 zaprzestało stosowania kortykosteroidów a u 5 choroba była nieaktywna [1].

W czasie 1-miesięcznej fazy RCT w grupie badanej, leczonej anakinrą odnotowano łącznie 14 zdarzeń niepożądanych a w grupie kontrolnej, otrzymującej placebo – 13 zdarzeń niepożądanych. W żadnej z grup nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, a występowanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych (w tym bólu związanego z iniekcją, rumienia po iniekcji, infekcji) w przeliczeniu na pacjento-lata było zbliżone liczbowo w grupie badanej i kontrolnej.

U sześciu pacjentów w czasie otwartej fazy badania wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane.

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania anakinry w pośrednim porównaniu do tocilizumabu w populacji z uMIZS

Nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących stosowanie anakinry względem tocilizumabu, zarówno w populacji pacjentów z aktywnym uMIZS po niepowodzeniu GKS, jak i GKS i DMARDs czy GKS, DMARDs, inhibitorów TNF/tocilizumabu. W związku z tym, że zidentyfikowano badanie RCT o akronimie ANAJIS [1]-[2], bezpośrednio porównujące zastosowanie anakinry względem placebo w populacji pacjentów z aktywną chorobą pomimo terapii GSK (w którym większość pacjentów stosowała wcześniej również DMARDs), rozważono przeprowadzenie porównania pośredniego z tocilizumabem przez wspólny komparator, tj. placebo, z wykorzystaniem badania TENDER [3]-[5].

Okres aktywnego leczenia badaniu ANAJIS [1]-[2] wynosił 1 miesiąc a w badaniu TENDER [3]-[5] 12 tygodni (3 miesiące); dawki stosowanych interwencji (anakinry, tocilizumabu) były zgodne z zalecanymi w Charakterystykach produktów leczniczych Kineret® [106] i RoActemra® [278]. Pomimo pewnych różnic w kryteriach włączenia (definicji aktywnej choroby), finalnie charakterystyki wyjściowe pacjentów zrekrutowanych do badań ANAJIS [1]-[2] i TENDER [3]-[5] były stosunkowo podobne pod względem cech demograficznych i nasilenia choroby; niemniej jednak chorzy uczestniczący w badaniu ANAJIS [1]-[2] stosowali wyższe dawki GKS bez jednoczesnego przyjmowania DMARDs, natomiast pacjenci z badania TENDER [3]-[4] przyjmowali niższe dawki GKS ale jednocześnie ponad połowa z nich była leczona DMARDs.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie anakinry w pośrednim porównaniu do tocilizumabu, w populacji pacjentów uMIZS, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$)** różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania:

- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów zdefiniowanych w badaniach dla głównego punktu końcowego (odpowiedzi na leczenie wg zmodyfikowanych kryteriów ACRpedi 30 zgodnie z definicją przedstawioną w badaniach dla głównego punktu końcowego);
- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACRpedi 30 i braku gorączki;

w okresie obserwacji wynoszącym 1-3 miesięcy. Wykazano natomiast **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze prawdopodobieństwo** uzyskania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACRpedi 30, w wyniku terapii anakinrą w porównaniu z tocilizumabem, w okresie obserwacji wynoszącym 1-3 miesięcy. Różnica ta mogła wynikać z dłuższego czasu terapii tocilizumabem w porównaniu z anakinrą (3 vs 1 miesiąc).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie anakinry w pośrednim porównaniu do tocilizumabu, w populacji pacjentów uMIZS, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$)** różnic w zakresie ryzyka przerwania badania z jakichkolwiek przyczyn jak również przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 1-3 miesięcy.

Skuteczność kliniczna stosowania anakinry w bezośrednim porównaniu z tocilizumabem na podstawie badań obserwacyjnych w populacji z uMIZS

Zidentyfikowano 2 badania obserwacyjne, przeprowadzone w populacji pacjentów z uMIZS, zawierające porównanie anakinry z tocilizumabem:

- Kearsley-Fleet i wsp. 2019 [27], obejmujące pacjentów leczonych wcześniej GKS i DMARDs,
- Sheno i wsp. 2017 [28] – w badaniu nie podano informacji dotyczących wcześniejszych terapii stosowanych w analizowanej populacji pacjentów, co uzasadnia jego wykluczenie z Analizy klinicznej, zostało ono jednak włączone do niniejszego opracowania ze względu na fakt, iż jego uwzględnienie zostało zasugerowane przez Analityków AOTMiT.

Badanie Kearsley-Fleet i wsp. 2019 [27]

Badanie Kearsley-Fleet i wsp. 2019 [27] było prawdopodobnie wielośrodkowym badaniem obserwacyjnym opartym na analizie danych pacjentów z uMIZS włączonych do rejestru *Biologics for Children with Rheumatic Diseases*, którzy rozpoczęli terapię tocilizumabem (N=54) lub anakinrą (N=22) w okresie od 1 stycznia 2010 do 31 grudnia 2016 roku. Większość pacjentów była wcześniej leczona DMARD - metotreksatem - 98% w grupie tocilizumabu i 86% w grupie anakinry ($p = 0,04$), a odpowiednio

100% i 98% w grupie stosującej anakinrę i tocilizumab otrzymywało wcześniej GKS. Spośród około 30% pacjentów, którzy wcześniej stosowali terapię biologiczną, 39% przyjmowało dwie lub więcej linie tego typu leczenia. Okres leczenia/obserwacji wyniósł uwzględniony w badaniu wyniósł 1 rok.

Przeprowadzona przez Autorów badania analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z uMIZS anakinry w porównaniu do tocilizumabu wiąże się z **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą poprawą** wartości wskaźnika ESR, w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok.

Przeprowadzona przez Autorów badania analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z uMIZS anakinry w porównaniu do tocilizumabu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie:

- odsetka pacjentów, u których występowały objawy systemowe;
- zmiany względem wartości wyjściowej:
 - liczby aktywnych stawów oraz stawów z ograniczeniem ruchomości;
 - ogólnego nasilenia choroby w ocenie lekarza, jak i pacjenta (rodzica);
 - jakości życia pacjentów (ocena w skali CHAQ, specyficznej dla populacji pediatrycznej);
 - aktywności choroby w skali JADAS-71;
- prawdopodobieństwa osiągnięcia:
 - odpowiedzi na poziomie ACRPed90;
 - minimalnej aktywności choroby;
 - choroby klinicznie nieaktywnej

w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok.

Pozostanie na terapii było ogólnie statystycznie istotnie lepsze (dłuższe) w przypadku tocilizumabu (89%) w porównaniu z anakinrą (59%; $p = 0,002$).

Badanie Shenoi i wsp. 2017 [28]

Wieloramienne, obserwacyjne badanie oparte na ankiecie wypełnionej przez opiekunów dzieci z uMIZS leczonych lekami biologicznymi (anakinrą, kanakinumabem, tocilizumabem), które miało na celu ocenę obciążenia chorobą poprzez określenie satysfakcji opiekuna z obecnych i przeszłych doświadczeń w zakresie leczenia biologicznego. W badaniu nie podano informacji na temat wcześniej stosowanych terapii.

Według opiekunów leczenie **anakinrą, w porównaniu do tocilizumabu wiązało się z liczbowo:**

- **lepszym przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*);**
- **niższą częstością postrzegania terapii jako umiarkowanie do skrajnie obciążającej;**
- niższym odsetkiem osiągnięcia całkowitego złagodzenia objawów choroby;
- niższym odsetkiem dzieci, u których nie odnotowano stresu/ niepokoju podczas terapii;

wyższym odsetkiem postrzegania leku jako niekomfortowego w podaniu.

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania anakinry na podstawie badań obserwacyjnych w populacji z uMIZS

Zidentyfikowane badania były stosunkowo zróżnicowane pod względem opisów stosowanych wcześniej terapii i ich ewentualnego niepowodzenia, stąd też podzielono je pod względem dotychczasowych terapii w sposób najbardziej zbliżony do zdefiniowanego w niniejszej analizie klinicznej:

- pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS – do tej grupy przydzielono badania, w których $>50\%$ pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji), ale nie stosowało wcześniej DMARDs (lub $<50\%$ stosowało wcześniej DMARD): Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7], Vitale i wsp. 2016 [30], Pardeo i wsp. 2021 [23];

- pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARDs - do tej grupy przydzielono badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50 pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji): Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp. 2011, 2013 [10]-[9], Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12], Gattorno i wsp. 2008 [13], Saccomanno i wsp. 2019 [14]/Tibaldi i wsp. 2018, [15], 2019 [16], Pascual i wsp. 2005 [17], Miettunen i wsp. 2011 [18],
- pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS, DMARDs i leków z programu lekowego B.33² - do tej grupy przydzielono badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50 pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej leki z programu lekowego B.33 (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji): Klein i wsp. 2019 [19], Zeft i wsp. 2009 [20], Ohlsson i wsp. 2008 [21], Gomes i wsp. 2011 [22], Lequerre i wsp. 2008 [29], Atemnkeng i wsp. 2020 [24], Lainka i wsp. 2021 [25].

Dodatkowo (na wniosek AOTMiT) opisano badania NCT03265132 [31]-[35] oraz Giancane i wsp. 2020 [26], z uwagi na brak dokładnych danych na temat wcześniej stosowanych terapii.

Nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w populacji pacjentów od 8 miesiąca do 2 roku życia, o masie ciała co najmniej 10 kg³, jednakże w badaniach:

- Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp. 2011, 2013 [10]-[9] uczestniczyli pacjenci od 1 do 17 roku życia;
- Zeft i wsp. 2009 [20] uczestniczyli pacjenci od 10 miesięcy (0,83 roku) do 16,5 roku życia;
- Gomes i wsp. 2011 [22] uczestniczył 1 pacjent w wieku około 10 miesięcy (0,83 roku);
- Gattorno i wsp. 2008 [13] uczestniczył 1 pacjent w wieku około 11 miesięcy (0,9 roku);
- Lainka i wsp. 2021 [25] uczestniczyli pacjenci od 0,5 do 17,5 lat;
- Giancane i wsp. 2020 [26] uczestniczyło 22 pacjentów poniżej 2 roku życia;
- NCT03265132 [31]-[35], uczestniczyli pacjenci od 1 roku życia (brak danych ilu).

Niemniej jednak w badaniach tych wyniki przedstawiono zbiorczo dla ogólnej populacji pacjentów z uMIZS, tj. nie wyodrębniono wyników w subpopulacji chorych do 2 roku życia.

W zależności od badania odsetek pacjentów z jakąkolwiek odpowiedzią na leczenie (całkowitą+częściową) wahał się:

- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS od 56% w badaniu Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]- [7] do 96,5% w badaniu Vitale i wsp. 2016 [30];
- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS i DMARD/lekami immunosupresyjnymi od 53% w badaniu Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp. 2011, 2013 [10], [9] do 100% w badaniu Pascual i wsp. 2005 [17];
- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARD/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi od 75% w badaniach Gomes i wsp. 2011 [22], Lequerre i wsp. 2008 [29] do 85,7% w badaniu Ohlsson i wsp. 2008 [21];
- w badaniach, w których włączano też chorych poniżej 2 roku życia od 53% w badaniu Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp. 2011, 2013 [10], [9] do 77,3% w badaniu Gomes i wsp., 2011 [22].

Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie/remisją wahał się:

- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS od 56% w badaniu Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]- [7] do 87,7% w badaniu Vitale i wsp. 2016 [30];
- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS i DMARDs/lekami immunosupresyjnymi od 38% w badaniu Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp. 2011, 2013 [10], [9] do 100% w badaniu Miettunen i wsp. 2011 [18] (odpowiedź dotyczyła objawów MAS);

² Leków ze zmodyfikowanego programu lekowego B.33 po niepowodzeniu, których może być stosowana anakina w populacji z uMIZS, tj. inhibitorów TNF i tocilizumabu, bądź tocilizumabu; uwzględniono również badania, w których pacjenci stosowali wcześniej co najmniej jeden z wymienionych leków.

³ Przeprowadzenie badań w tak wąskiej subpopulacji jest trudne ze względów etycznych oraz rzadkiego charakteru analizowanego wskazania.

- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARD/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi od 10% w badaniu Lequerre i wsp. 2008 [29] do 71,4% w badaniu Ohlsson i wsp. 2008 [21];
- w badaniach, w których włączano też chorych poniżej 2 roku życia: od 38% w badaniu Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp. 2011, 2013 [10], [9] do 50% w badaniu Gomes i wsp. 2011 [22] i NCT03265132 [31]-[35]. W badaniu Lainka i wsp. 2021 [25] 51% pacjentów uzyskało nieaktywną chorobę według kryteriów Wallace.

W zidentyfikowanych badaniach obserwacyjnych wykazano, że anakinra powoduje ustąpienie objawów układowych, normalizację/obniżenie markerów stanu zapalnego:

- w badaniu [17] odsetek pacjentów z gorączką/wysypką obniżył się drastycznie z 77,8% do 0% w wyniku terapii anakinrą. Z kolei w badaniu [18], u pacjentów z MAS, odsetek pacjentów z przekroczeniem norm poziomu CRP z wyjściowo 100%, obniżył się po 5 dniach terapii anakinrą do 12,9%, a proporcja chorych z przekroczonym poziomem ferrytyny z wyjściowo 100% do 50% po 14 dniach leczenia;
- u wszystkich (100%) pacjentów z gorączką i wysypką w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą w badaniu [20], w którym uczestniczyli chorzy od 10 miesiąca życia, doszło do poprawy tych objawów w wyniku terapii analizowaną interwencją;
- w badaniu Lainka i wsp. 2021 [25], w wyniku terapii anakinrą odsetek pacjentów z gorączką czy zajęciem skóry obniżył się blisko 3-krotnie, względem stanu sprzed terapii. Również w badaniu NCT03265132 [31]-[35], odsetek pacjentów z gorączką czy wysypką był niższy podczas stosowania anakinry, w porównaniu z placebo;
- średnia wartość wskaźnika ESR uległa ponad 2-krotnemu obniżeniu w wyniku terapii anakinrą w badaniu [20] (z wyjściowo 56 mm/godz. do 26 mm/godz) oraz w badaniu [29] (z wyjściowo 51,9 mm/godz do 24,4 mm/godz) oraz Lainka i wsp. 2021 [25] (z wyjściowo 44,5 mm/godz do 18 mm/godz);
- w badaniu [21] po 12 miesiącach leczenia anakinrą wskaźnik ESR uległ około 10-krotnemu obniżeniu, od mediany wynoszącej wyjściowo 103 mm/godz. do 9 mm/godz.;
- około 2-krotne obniżenie poziomu białka CRP zaobserwowano w badaniu [29], z wyjściowo 78,9 mg/l do 25,5 mg/l a także około 3-krotne obniżenie w badaniu Lainka i wsp. 2021 [25], z wyjściowo 48,7 mg/l do 17,1 mg/l.
- spektakularne obniżenie poziomu ferrytyny wykazano już 5 dni po zastosowaniu anakinry w badaniu [18], w którym uczestniczyli pacjenci z uMIZS i MAS (z wyjściowo 152,4 mg/l do 6,6 mg/l).

Nasilenie objawów stawowych mierzone liczbą stawów z aktywnym procesem zapalnym/tkliwych/obrzękniętych stawów przed i po terapii anakinrą oceniano w 3 badaniach Zeft i wsp. 2009 [20], Ohlsson i wsp. 2008 [21], Lequerre i wsp. 2008 [29] w subpopulacji pacjentów z aktywną chorobą po terapii GKS, DMARDs/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi:

- w badaniu Zeft i wsp. 2009 [20], w którym uwzględniono również pacjentów poniżej 2 roku życia, średnia liczba stawów z aktywnym procesem chorobowym obniżyła się z wyjściowo 9,3 do 4,5 po 3-4 miesiącach terapii;
- w badaniu Ohlsson i wsp. 2008 [21] mediana liczby stawów z aktywnym procesem chorobowym obniżyła się z wyjściowo 8 do 0 po 12 miesiącach leczenia;
- średnia liczba zarówno tkliwych jak i obrzękniętych stawów uległa blisko 2-krotnemu obniżeniu w wyniku terapii anakinrą w badaniu Lequerre i wsp. 2008 [29].

Dzięki terapii anakinrą, u niektórych pacjentów możliwa jest redukcja dawki stosowanych jednocześnie GKS lub nawet zaprzestanie ich przyjmowania:

- w badaniu [6]-[7], w którym uczestniczyli pacjenci z utrzymującą się aktywnością choroby po GKS, przerwanie stosowania GKS było możliwe u 10/25 pacjentów a redukcja dawki u 4/25 chorych; z kolei w badaniu [23] podano, że spośród 41 osób, które odpowiedziały na leczenie, 34 osiągnęły okres obserwacji ≥ 12 miesięcy i u wszystkich choroba pozostawała nieaktywna klinicznie, bez stosowania glikokortykosteroidów po 12 miesiącach;
- w populacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARDs i lekami biologicznymi, których część uczestników stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 8 miesiąca do 2 roku życia, w wyniku terapii anakinrą możliwe było około 2-krotne obniżenie dawki predyzonu [lub ekwiwalentu] w badaniu Zeft i wsp. 2009 [20], a w badaniu Gomes i wsp. 2011 [22] dawkę GKS zedukowano u 70% pacjentów, podczas gdy u 5% możliwe było ich całkowite odstawienie.

- w populacji ogólnej pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARDs i lekami biologicznymi w badaniu Ohlsson i wsp. 2008 [21] mediana dawki prednizonu z 1 mg/kg po 12 miesiącach terapii anakinrą obniżyła się do 0 mg/kg; podobnie jak w badaniu w populacji po niepowodzeniu GKS i DMARD Saccomanno i wsp. 2019 [14]/Tibaldi i wsp. 2018, [15], 2019 [16] – z wyjściowo 0,5 mg/kg do 0 mg/kg;
- około 2-krotne obniżenie średniej dawki GKS w wyniku leczenia anakinrą odnotowano również w badaniu Lequerre i wsp. 2008 [29], z wyjściowo 0,5 mg/kg do 0,24 mg/kg (osoby oporne na leczenie GKS, DMARDs i lekami biologicznymi);
- badaniu Pascual i wsp. 2005 [17], u 6/9 pacjentów możliwe było obniżenie dawki prednizonu, całkowite odstawienie u 1/9, a całkowite odstawienie metyloprednizolonu dożylnego u wszystkich 7 pacjentów wyjściowo go stosujących (osoby po niepowodzeniu GKS i DMARD);
- badaniu Gattorno i wsp. 2008 [13], w którym uczestniczyli pacjenci od 11 miesiąca życia nie odniesiono się wprost do stosowania GKS, jednakże podano informację, że u 45,5% chorych możliwe było odstawienie wszystkich dodatkowych leków poza anakinrą.

W zależności od badania trwał przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano w zakresie:

- od 0-9% pacjentów w badaniach [22], [18], [29], [23], [25];
- od 10-20% pacjentów w badaniach [21], [14]-[16], [26] (brak danych czy trwale);
- >20% w badaniu [20].

Anakinra była stosunkowo dobrze tolerowana przez pacjentów z uMIZS: do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: reakcje w miejscu podania, o najczęściej łagodnym nasileniu; infekcje, reakcje skórne, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych czy przemijające bóle głowy. Ciężkie zdarzenia niepożądane były raportowane rzadko; należały do nich ciężkie reakcje w miejscu podania, zespół aktywacji makrofagów (MAS) czy infekcja trzewna. Odnotowano 2 zgony wśród pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie, z powodu ostrego, bakteryjnego zapalenia opon mózgowych i niewydolności wielonarządowej po przebytych MAS w badaniu [8]-[10]. Z kolei w badaniu [26] nie odnotowano zgonów podczas leczenia anakinrą, podczas gdy 3 zgony nastąpiły po zaprzestaniu leczenia anakinrą (po 5 miesiącach, 3 latach i 5 latach po zaprzestaniu).

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania anakinry w bezpośrednim porównaniu do DMARDs w populacji z AOSD – badanie RCT

Jedynym zidentyfikowanym badaniem randomizowanym w populacji pacjentów z AOSD było otwarte, wieloośrodkowe badanie NordicAOSD05 [36]-[39], w którym uczestniczyli pacjenci (N=22) z chorobą Still'a o początku w wieku dorosłym, u których wystąpiła oporność (tj. utrzymująca się aktywność choroby) na leczenie GKS w dawce odpowiadającej ≥ 10 mg prednizonu lub jednocześnie GKS i DMARD [36]. Do grupy badanej stosującej anakinrę w dawce 2 mg/kg/dobę (max. 100 mg/dobę), podskórną, przydzielono 12 pacjentów, a do grupy kontrolnej, leczonej DMARDs 10 chorych (w tym 6 otrzymujących metotreksat, 3 azatioprynę i 1 leflunomid).

Jednocześnie z badanymi interwencjami pacjenci stosowali prednizon w dawce ≥ 10 mg/dobę i w razie potrzeby NLPZ [36]. Okres leczenia i obserwacji w randomizowanej fazie wynosił 24 tygodnie (6 miesięcy), po tym okresie czasu pacjenci mogli kontynuować udział w 28-tygodniowej fazie przedłużonej, w trakcie której wszyscy stosowali anakinrę [36].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z AOSD anakinry w dawce 100 mg/dobę w porównaniu z DMARDs (głównie metotreksatem), wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie:
 - szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 4, 8 i 24 tygodnie. **Niemniej jednak, liczbowo wyższy odsetek pacjentów leczonych anakinrą niż DMARDs uzyskał odpowiedź na leczenie po 4 i 24 tygodniach terapii; brak istotności statystycznej uzyskanych wyników może wynikać z niewielkiej liczebności pacjentów w badaniu;**

- szanse zaprzestania stosowania GKS w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie. **Niemniej jednak, liczbowo wyższy odsetek pacjentów leczonych anakinrą niż DMARDs nie musiał stosować GKS po 24 tygodniach terapii.** Ponadto 2 pacjentów z grupy leczonej DMARDs wymagało dodatkowo podania dostawowego GKS;
- obniżenia poziomu białka CRP;
- szanse poprawy jakości zdrowia psychicznego w kwestionariuszu SF-36;
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą poprawą jakości zdrowia fizycznego w kwestionariuszu SF-36, w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.**

W otwartej fazie przedłużonej w 52 tygodniu terapii 7/14 pacjentów leczonych anakinrą (50%) (w tym w ramach terapii skojarzonej) w porównaniu z 2/3 stosujących DMARDs uzyskało remisję choroby (66,7%) [36].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z AOSD anakinry w dawce 100 mg/dobę w porównaniu z DMARDs (głównie metotreksatem), wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**
 - ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (pogorszenia objawów AOSD);
 - ryzyka przedwczesnego przerwania terapii, w tym przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - reakcji w miejscu podania o 2 stopniu nasilenia,
 - **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia reakcji w miejscu podania o 1 stopniu nasilenia, co wynika z różnicy w sposobie podawania anakinry (wstrzyknięcie podskórne) i DMARDs (podanie doustne).**
- w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

W czasie fazy przedłużonej 4 pacjentów raportowało dodatkowo reakcje w miejscu podania anakinry o 1 stopniu nasilenia. Żaden z pacjentów nie przerwał udziału w badaniu z tej przyczyny [36].

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania anakinry w bezpośrednim porównaniu do tocilizumabu w populacji z AOSD – badania obserwacyjne

Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41]

Badanie Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41] było wieloośrodkowym badaniem obserwacyjnym, porównującym stosowanie anakinry (grupa badana; N=41) w dawce 100 mg/dobę względem tocilizumabu (grupa kontrolna; N=34, dawce 8 mg/kg/co 4 tygodnie, 8 mg/kg/co 2 tygodnie lub 4 mg/kg/co 4 tygodnie) w populacji pacjentów z AOSD opornym na leczenie konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi (nie podano szczegółowych informacji jakiego rodzaju leki immunosupresyjne były wcześniej stosowane przez pacjentów). Jednocześnie z anakinrą 70,7% pacjentów z grupy badanej stosowało konwencjonalne leki immunosupresyjne w porównaniu z 55,9% w grupie kontrolnej. Okres leczenia/obserwacji wynosił co najmniej 1 rok (mediana 15,5 miesiąca w grupie badanej vs 19 miesięcy w grupie kontrolnej).

Przeprowadzona przez analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z AOSD anakinry w dawce 100 mg/dobę w porównaniu do tocilizumabu wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**
 - odsetka pacjentów, u których ustąpiła gorączka;
 - odsetka pacjentów, u których ustąpiły objawy stawowe;
 - odsetka pacjentów, u których ustąpiła wysypka;
 - odsetka pacjentów, u których ustąpiło powiększenie węzłów chłonnych/wisceromegalia;
 - obniżenia liczby średniej liczby leukocytów;
 - wzrostu stężenia hemoglobiny;

- obniżenia poziomu ferrytyny;
w okresie obserwacji wynoszącym 1, 3, 6 i 12 miesięcy;
- obniżenia wskaźnika ESR w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy;
- **istotnie statystycznie mniejszym ($p < 0,05$) obniżeniem:**
 - poziomu białka CRP w okresie obserwacji wynoszącym 1, 3, 6 i 12 miesięcy i ESR w okresie obserwacji wynoszącym 1, 3, 6 miesięcy, **przy czym w obu grupach mediana wartości obu parametrów w czasie terapii obniżyła się do granic normy;**
- **istotnie statystycznie większym ($p < 0,05$) ryzykiem** przerwania terapii z powodu nieskuteczności.

Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy anakinrą a tocilizumabem w zakresie odsetka pacjentów, którzy przerwali terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.

Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43]

Wyniki retrospektywnego badania Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43], w którym średnia długość okresu obserwacji wynosiła 41 miesięcy wskazują, że podobny odsetek pacjentów uzyskał całkowitą remisję choroby w wyniku stosowania anakinry w dawce 100-200 mg/dobę i tocilizumabu w dawce 8 mg/kg (61% vs 63%).

Vercruysse i wsp. 2019 [44]

Badanie Vercruysse i wsp. 2019 [44] było retrospektywnym, wieloośrodkowym badaniem obserwacyjnym, w który oceniano efektywność stosowania leków biologicznych: anakinry i tocilizumabu w populacji pacjentów z przewlekłą, oporną AOSD, wymagającą stosowania leków biologicznych z uwagi na niepowodzenie leczenia GKS i DMARDs lub konieczność redukcji lub zaprzestania stosowania GKS. W badaniu uwzględniono dane dla 27 pacjentów, spośród których 15 stosowało anakinrę (brak danych o dawkowaniu) a 17 tocilizumab (brak danych o dawkowaniu) [w tym 5 osób stosowało oba leki, z uwagi na niepowodzenie stosowania jednego z nich]. Nie podano dokładnych informacji na temat długości okresu leczenia, przy czym dane podano dla maksymalnie dla 24 miesięcy terapii.

Odpowiedź na leczenie anakinrą uzyskało 86,7% chorych a tocilizumabem 82,4% pacjentów. Nie wykazano istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w czasie od momentu wystąpienia objawów choroby do rozpoczęcia terapii pierwszym lekiem biologicznym pomiędzy grupą leczoną anakinrą a tocilizumabem.

Przewlekły fenotyp stawowy i obecność zapalenia stawów wiązały się z istotną odpowiedzią na tocilizumab: 12 z 14 pacjentów z przewlekłym fenotypem stawowym odpowiedziało na tocilizumab, podczas gdy 3 z 13 pacjentów z fenotypem ogólnoustrojowym odpowiedziało na tocilizumab ($p = 0,0009$, OR=36 [2, 6–1703]) a 10 z 14 pacjentów z zapaleniem stawów odpowiedziało na tocilizumab, podczas gdy 3 z 13 pacjentów bez zapalenia stawów odpowiedziało na tocilizumab ($p = 0,017$, OR=10 [1,22–92,6]).

Postać ogólnoustrojowa i brak zapalenia stawów wiązały się z istotną odpowiedzią na anakinrę: 1 z 14 pacjentów z przewlekłym fenotypem stawowym odpowiedział na anakinrę, podczas gdy 9 z 13 pacjentów z fenotypem ogólnoustrojowym odpowiedziało na anakinrę ($p = 0,0009$, OR=36 [2,6–1703]) i 3 z 14 pacjentów z zapaleniem stawów odpowiedziało na anakinrę, podczas gdy 9 z 13 pacjentów bez zapalenia stawów odpowiedziało na anakinrę ($p = 0,017$, OR=10 [1,22–92,6]).

Spośród 26 pacjentów w remisji 14 (53,8%) osiągnęło odstawienie kortykosteroidów ze średnim opóźnieniem wynoszącym 27 miesięcy, w tym 10 (71,4%) stosujących tocilizumab, a 4 (28,6%) - anakinrę.

Tocilizumab wiązał się ze zwiększonym prawdopodobieństwem odstawienia kortykosteroidów ($p = 0,029$), podczas gdy anakinra nie wydawała się zwiększać prawdopodobieństwa odstawienia kortykosteroidów ($p = 1,000$).

Farina i wsp. 2020 [45]

W retrospektywnym, kohortowym badaniu Farina i wsp. 2020 [45] przeprowadzonym w populacji pacjentów z AOSD opornym na leczenie, porównywano czas stosowania i przyczyny przerwania terapii lekami biologicznymi: anakinrą, tocilizumabem i inhibitorami TNF. Ogółem 100% chorych stosowało wcześniej GKS (w momencie rozpoczęcia terapii lekami

biologicznymi średnia dawka GKS wynosiła 20,3 mg/dobę prednizonu w grupie leczonej anakinrą i 15,8 mg/dobę prednizonu w grupie leczonej tocilizumabem), a 88% i 90% stosowało wcześniej syntetyczne DMARDs odpowiednio w grupie leczonej anakinrą i tocilizumabem. Odsetek osób stosujących wcześniej leki biologiczne był wyższy, w grupie leczonej tocilizumabem i wynosił 81% w porównaniu z 22% w grupie leczonej anakinrą.

Ogólne wskaźniki pozostania na terapii (ang. *drug retention rate*, DRR) po 24 miesiącach były następujące: tocilizumab 62,5%; anakinra 53,1%; inhibitory TNF 11,8% ($p = 0,021$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie DRR pomiędzy anakinrą a tocilizumabem ($p = 0,576$) i w przypadku obu leków były one istotnie statystycznie wyższe niż DRR dla inhibitorów TNF ($p = 0,015$). Wykazano, że wcześniejsza terapia lekami biologicznymi nie miała wpływu na DRR (HR=0,73, 95% CI = 0,40 - 1,31, $p = 0,288$).

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania anakinry na podstawie badań obserwacyjnych w populacji z AOSD

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano liczne badania obserwacyjne, przeprowadzone w populacji pacjentów z AOSD, opornych na leczenie GKS i DMARDs/lekami immunosupresyjnymi czy GKS, DMARDs/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi/tofacitinibem/baricitinibem, stosujących anakinrę.

Zidentyfikowane badania były stosunkowo zróżnicowane pod względem opisów stosowanych wcześniej terapii i ich ewentualnego niepowodzenia, stąd też podzielono je pod względem dotychczasowych terapii w sposób, najbardziej zbliżony do zdefiniowanego w niniejszej analizie klinicznej:

- pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARDs/lekami immunosupresyjnymi - do tej grupy przydzielono badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50 pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji): Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], Iliou i wsp. 2013 [59], Sfriso i wsp. 2016 [60], Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62], Fitzgerald i wsp. 2005 [63], Haraoui i wsp. 2004 [64], Priori i wsp. 2008 [65], Maria i wsp. 2014 [66], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Franchini i wsp. 2010 [68], Kotter i wsp. 2007 [99], Vitale i wsp. 2018 [30],
- pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS, DMARDs i leków z programu lekowego B.33⁴ - do tej grupy przydzielono badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50 pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej leki z programu lekowego B.33 (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji): Giampietro i wsp. 2013 [69], Riera i wsp. 2011 [70], Naumann i wsp. 2010 [71], Giampietro i wsp. 2010 [72], Lequerre i wsp. 2008 [29].

Definicje odpowiedzi na leczenie [w tym całkowitej, częściowej] były zróżnicowane w poszczególnych badaniach, przy czym całkowitą odpowiedź na leczenie [całkowitą remisję] definiowano najczęściej jako całkowite ustąpienie objawów choroby i normalizację poziomu markerów stanu zapalnego.

W zależności od badania odsetek pacjentów z jakąkolwiek odpowiedzią na leczenie (całkowitą+częściową) wahał się:

- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS i DMARD/leków immunosupresyjnych od 50% w badaniu Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62] do 100% w badaniu Haraoui i wsp. 2004 [64] i Kotter i wsp. 2007 [99];
- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARD/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi od 73,3% w badaniu Lequerre i wsp. 2008 [29] do 89,5% w badaniu Giampietro i wsp. 2010 [72].

⁴ Leków ze zmodyfikowanego programu lekowego B.33 po niepowodzeniu, których może być stosowana anakina w populacji z AOSD, tj. dwóch inhibitorów TNF oraz rytuksymabu oraz tofacytynibu oraz baricytynibu; uwzględniono również badania, w których pacjenci stosowali wcześniej co najmniej jeden z wymienionych leków.

W zależności od badania odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie [całkowitą remisją, remisją] wahał się:

- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS i DMARD/leków immunosupresyjnych od 14,3% w badaniu Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58] do 100% w badaniu Iliou i wsp. 2013 [59], Fitzgerald i wsp. 2005 [63], Priori i wsp. 2008 [65];
- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARD/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi od 57% w badaniu Giampietro i wsp. 2013 [69] do 100% w badaniu Riera i wsp. 2011 [70], Naumann i wsp. 2010 [71].

Brak odpowiedzi na leczenie był raportowany w części badań, i wahał się od 0% w opisach pojedynczych przypadków tj. Riera i wsp. 2011 [70], Naumann i wsp. 2010 [71], Fitzgerald i wsp. 2005 [63], Haraoui i wsp. 2004 [64], Priori i wsp. 2008 [65], Kotter i wsp. 2007 [99] i badaniu Iliou i wsp. 2013 [59], a w większych badaniach tj. Sfriso i wsp. 2016 [60] wynosił 2,8%, Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58] 10,7%, Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53] 20%, Vitale i wsp. 2019 [46]-[48] 11,3% a w Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62] 7,7%.

Gorączka:

- w subpopulacji pacjentów z AOSD opornych na leczenie GKS i DMARD/lekami immunosupresyjnymi wyjściowo gorączkę obserwowano u od 78% osób w badaniu Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55] do 96,4% w badaniu Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]; w wyniku 12 miesięcy terapii anakinrą odsetek uległ znacznemu obniżeniu do 14,6% w badaniu Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55] i 1% w badaniu Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58];
- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARD/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi, w badaniu Giampietro i wsp. 2013 [69] odsetek pacjentów z gorączką obniżył się w wyniku zastosowania ankinry z 71,4% do 14,2%.

Wysypka:

- w subpopulacji pacjentów z AOSD opornych na leczenie GKS i DMARD/lekami immunosupresyjnymi wyjściowo wysypkę obserwowano u od 58,5% osób w badaniu Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55] do 73,54% w badaniu Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]; w wyniku 12 miesięcy terapii anakinrą odsetek ten uległ znacznemu obniżeniu do 7,3% w badaniu Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55] i 3% w badaniu Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58].
- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARD/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi, w badaniu Giampietro i wsp. 2013 [69] odsetek pacjentów z wysypką obniżył się w wyniku zastosowania ankinry z 39,3% do 7,1%, z kolei w badaniu Naumann i wsp. 2010 [71] z wyjściowo 87,5% chorych z wysypką, u wszystkich zaobserwowano znaczną poprawę dzięki terapii anakinrą.

U większości pacjentów doszło również do normalizacji markerów stanu zapalnego, w tym odsetek chorych z:

- nieprawidłowym (podwyższonym) wskaźnikiem ESR obniżył się z wyjściowo 78% (Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55]) -100% (Kotter i wsp. 2007 [99]) do 0% (Kotter i wsp. 2007 [99]) - 22% (Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], z uwzględnieniem najdłuższego okresu obserwacji) po terapii anakinrą w populacji osób po niepowodzeniu GKS i DMARDs, natomiast w subpopulacji po niepowodzeniu GKS, DMARDs i leków biologicznych z 100% do 0% w badaniu Naumann i wsp. 2010 [71];
- podwyższonym poziomem białka CRP obniżył z wyjściowo 90,2% (Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55]) – 100 % (Kotter i wsp. 2007 [99]) do 25% (Kotter i wsp. 2007 [99]) – 46,3% (Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], z uwzględnieniem najdłuższego okresu obserwacji) po terapii anakinrą w populacji osób po niepowodzeniu GKS i DMARDs; natomiast w subpopulacji po niepowodzeniu GKS, DMARDs i leków biologicznych ze 100% do 12,5% w badaniu Naumann i wsp. 2010 [71];
- podwyższonym poziomem ferrytyny obniżył się z wyjściowo 63,4% (Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55]) – 67,8% (Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]) do 2% (Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]) –

36,6% (Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55]; z uwzględnieniem najdłuższego okresu obserwacji) po terapii anakinrą w populacji osób po niepowodzeniu GKS i DMARDs; natomiast w subpopulacji po niepowodzeniu GKS, DMARDs i leków biologicznych ze 87,5% do 12,5% w badaniu Naumann i wsp. 2010 [71];

- w badaniach, w których raportowano wartości parametrów ESR i CRP zarówno przed jak i w czasie leczenia, zaobserwowano, że oba markery stanu zapalnego uległy znacznemu, nawet kilkukrotnemu obniżeniu w wyniku terapii anakinrą, w tym w subpopulacji leczonej wcześniej GKS i DMARDs (Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62], Priori i wsp. 2008 [65], Kotter i wsp. 2007 [99]) czy GKS, DMARDs i lekami biologicznymi (Giampietro i wsp. 2013 [69], Lequerre i wsp. 2008 [29]).

W wyniku terapii anakinrą doszło do redukcji nasilenia objawów stawowych. W subpopulacji pacjentów z AOSD opornych na leczenie GKS i DMARD/lekami immunosupresyjnymi:

- w badaniu Priori i wsp. 2008 [65] liczba tkliwych stawów obniżyła się z wyjściowo 14,7 do 2,3, a liczba obrzękniętych stawów ze średnio 8 do 0,3;
- w badaniu Vitale i wsp. 2019 [46]-[48]:
 - liczba tkliwych stawów obniżyła się w subpopulacji leczonej anakinrą w czasie <6 miesięcy od wystąpienia objawów AOSD z wyjściowo średnio 7,5 do 1,8 po 12 miesiącach terapii, a w subpopulacji leczonej anakinrą w czasie >6 miesięcy od wystąpienia objawów AOSD z wyjściowo 6,8 do 0,5 po 12 miesiącach terapii;
 - liczba obrzękniętych stawów obniżyła się w subpopulacji leczonej anakinrą w czasie <6 miesięcy od wystąpienia objawów AOSD z wyjściowo średnio 4,3 do 0,4 po 12 miesiącach terapii, a w subpopulacji leczonej anakinrą w czasie >6 miesięcy od wystąpienia objawów AOSD z wyjściowo 3,1 do 0,2 po 12 miesiącach terapii.

W subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARD/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi:

- liczba tkliwych stawów obniżyła się ze średnio 3,6 (Giampietro i wsp. 2013 [69]) – 8,5 (Lequerre i wsp. 2008 [29]) do 1,4 (Giampietro i wsp. 2013 [69]) – 1,5 (Lequerre i wsp. 2008 [29]);
- liczba obrzękniętych stawów obniżyła się ze średnio 4,2 (Giampietro i wsp. 2013 [69]) – 5,9 (Lequerre i wsp. 2008 [29]) do 0,9 (Lequerre i wsp. 2008 [29]) - 1,53 (Giampietro i wsp. 2013 [69]).

Niemal wszyscy pacjenci w ww. badaniach wyjściowo stosowali wraz z anakinrą GKS (najczęściej prednizon); w wyniku terapii średnia dawka prednizonu mogła zostać obniżona:

- w subpopulacji pacjentów z AOSD opornych na leczenie GKS i DMARD/lekami immunosupresyjnymi:
 - blisko dwukrotnie w badaniu Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Priori i wsp. 2008 [65];
 - blisko trzykrotnie w badaniu Haraoui i wsp. 2004 [64];
 - blisko czterokrotnie w badaniu Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55];
 - blisko dziewięciokrotnie w badaniu Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58];
- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARD/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi:
 - blisko czterokrotnie w badaniu Lequerre i wsp. 2008 [29];
 - blisko dziewięciokrotnie w badaniu Naumann i wsp. 2010 [71].

Całkowite zaprzestanie stosowania GKS było możliwe:

- w subpopulacji pacjentów z AOSD opornych na leczenie GKS i DMARD/lekami immunosupresyjnymi nawet u 35% chorych w badaniu Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53];
- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARD/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi: nawet u 18,2% osób w badaniu Lequerre i wsp. 2008 [29].

Ponadto korzystny efekt terapeutyczny anakinry (w tym ustąpienie objawów układowych, takich jak gorączka, wysypka, poprawa objawów stawowych, obniżenie markerów stanu zapalnego):

- widoczny był już w pierwszych dniach, od rozpoczęcia terapii [49]-[53], [69], [54]-[56], [71], [63], [64];

- utrzymywał się również w długim okresie obserwacji, a skumulowane ryzyko utraty skuteczności w czasie, wyniosło 3,4% w okresie pierwszych 12 miesięcy, 13,5% po 60 miesiącach i 17,5% po 120 miesiącach w dużym badaniu obserwacyjnym [46]-[48].

W dużym badaniu obserwacyjnym Vitale i wsp. 2019 efekt terapeutyczny anakinry utrzymywał się również w długim okresie obserwacji, a skumulowane ryzyko utraty skuteczności w czasie, wyniosło 3,4% w okresie pierwszych 12 miesięcy, 13,5% po 60 miesiącach i 17,5% po 120 miesiącach; wyniki kliniczne i terapeutyczne były zasadniczo niezależne od tego, jak wcześniej od rozpoznania AOSD rozpoczęto terapię anakinrą. Jednak szybszą skuteczność anakinry w zwalczaniu ogólnoustrojowego zapalenia i objawów stawowych obserwowano u pacjentów korzystających z tego leku wcześniej, po wystąpieniu objawów choroby [46]-[48].

W zależności od badania, trwałe przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano w zakresie:

- od 0-9% pacjentów w badaniach Giampietro i wsp. 2013 [69], Haraoui i wsp. 2004 [64], Kotter i wsp. 2007 [99], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Giampietro i wsp. 2010 [72];
- od 10-20% pacjentów w badaniach Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], Lequerre i wsp. 2008 [29], Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62];
- >20% w badaniu Priori i wsp. 2008 [65].

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: reakcje w miejscu podania anakinry, które stanowiły również najczęstszą przyczynę przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych; zmiany skórne (np. wysypka), infekcje, leukopenia. Do raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych należały reakcje w miejscu podania anakinry/reakcje skórne czy pojedyncze przypadki infekcji lub owrzodzeń kończyn dolnych.

Odnotowano zgony 3 pacjentów w czasie terapii anakinrą: 2 w badaniu Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], spowodowane zespołem aktywacji makrofagów (MAS; który wystąpił w przebiegu AOSD) i 1 zgon w badaniu Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62] z nieznanymi przyczynami. W żadnym z wymienionych badań nie wskazano, aby zdarzenia te były bezpośrednio związane z zastosowaniem anakinry.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa anakinry:

Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania anakinry w formie roztworu do wstrzykiwań u pacjentów z chorobą Stillą **wskazują na akceptowany i dobrze poznany profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję leku. Dodatkowo, zarówno rodzaj, jak i częstość występowania zdarzeń niepożądanych są w tym schorzeniu porównywalne do występujących w subpopulacjach pacjentów z innymi wskazaniami do stosowania anakinry** (reumatoidalnym zapaleniem stawów, noworodkowej zapalnej chorobie wieloukładowej (NOMID), przewlekłym niemowlęcym zespole neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA), rodzinnej gorączce śródziemnomorskiej (FMF) oraz okresowych zespołach zależnych od kriopiryny). Niezależnie od dawki oraz wskazania, do najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania anakinry należały zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania objawiające się zaczerwienieniem, bólem, zasinieniem oraz stanem zapalnym, które zwykle charakteryzowały się stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego. Tego typu reakcje występują zwykle w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia i ustępują w ciągu 4-6 tygodni. Jeżeli u pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzono odczynu w miejscu wstrzyknięcia, odczyn nie wystąpił w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, częstość jego występowania podczas dalszego leczenia była niewielka. Często raportowane były także infekcje i zarażenia pasożytnicze, jak również zaburzenia krwi i układu chłonnego. Wyniki długofalowego badania obserwacyjnego (anakinra stosowana przez średnio 17 miesięcy) przeprowadzonego w populacji 306 pacjentów z uMIZS nie wykazały żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa, a profil bezpieczeństwa preparatu Kineret® był zgodny z dotychczasowymi obserwacjami. Stosunek korzyści do ryzyka preparatu Kineret® (anakinra) pozostał więc niezmienny. Należy jednak zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów, które jest znacząco wyższe u osób z chorobą Stillą, w porównaniu do odnotowywanego wśród chorych z RZS i CAPS, co dotyczy szczególnie populacji pediatrycznej. Jednocześnie jednak, brak jest dowodów na bezpośredni związek zespołu aktywacji makrofagów z terapią anakinrą. Niezbędne jest jednakże przestrzeganie

odpowiednich środków ostrożności zaleconych w ChPL Kineret®, informowanie pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych w czasie stosowania tego preparatu oraz uważne monitorowanie chorych, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania anakinry [106]-[122].

Opracowania (badania) wtórne:

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych [73]-[97] są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej Analizy klinicznej, ponieważ opierają w dużej mierze się na tych samych badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania anakinry w leczeniu pacjentów dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg ze zdiagnozowaną chorobą Still'a, w tym uMIZS i AOSD, z utrzymującą się aktywnością choroby stosowania wcześniejszych terapii (GKS, DMARDs, leków biologicznych).

Wnioski z analizy klinicznej:

Anakinra jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej oraz dobrze poznanym w toku wieloletnich badań profilu bezpieczeństwa:

- **wyniki badań randomizowanych jak i licznych badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej na długo przed wydaniem oficjalnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu anakinry w chorobie Still'a (uMIZS i AOSD), wskazują, że stosowanie analizowanej interwencji wiąże się z bardzo wysoką szansą uzyskania odpowiedzi na leczenie, nawet w populacji chorych z ciężkim przebiegiem choroby, opornym na konwencjonalne terapie (GKS i DMARDs, jak również leki biologiczne);**
- **przyjmowanie anakinry zarówno przez pacjentów z uMIZS jak i AOSD prowadzi do szybkiego (w ciągu kilku dni) ustąpienia objawów układowych, w tym gorączki, wysypki jak i normalizacji markerów stanu zapalnego czy redukcji objawów stawowych;**
- **u niektórych pacjentów, którzy osiągnęli długotrwałą remisję, jest możliwe całkowite odstawienie terapii anakinrą, bez nawrotów choroby;**
- **dzięki zastosowaniu anakinry u części chorych możliwe jest obniżenie dawki lub wręcz zaprzestanie przyjmowania jednocześnie GKS;**
- **anakinra jest ogólnie stosunkowo dobrze tolerowana przez pacjentów, bez względu na wiek, a do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych należą reakcje w miejscu podania (zazwyczaj łagodne do umiarkowanych, ustępujące z czasem stosowania anakinry), zwiększone ryzyko infekcji, bóle głowy czy zaburzenia wytwarzania elementów morfotycznych krwi, najczęściej o łagodnym przebiegu. Ze względu na ogólnie wysokie ryzyko wystąpienia MAS, zapalenia osierdza oraz hetapo- i splenomegalii u pacjentów z chorobą Still'a istotne jest dokładne monitorowanie ich pod kątem wystąpienia tego typu zdarzeń;**
- **pomimo, że odnaleziono nieliczne badania, w których uwzględniano pojedynczych chorych z uMIZS w wieku od 8 miesiąca do 2 roku życia, bez wyodrębnienia wyników dla tej podgrupy, należy zaznaczyć, że subpopulacja ta została wydzielona w ramach niniejszej analizy sztucznie, tj. ze względu na zapisy obowiązujące w ramach programu lekowego B.33 dla komparatora (tocilizumabu), który to jest zarejestrowany i refundowany dopiero od 2 roku życia. Anakinra jest zarejestrowana w leczeniu choroby Still'a już od 8 miesiąca życia, a w ChPL Kineret® subpopulacja pacjentów z uMIZS pomiędzy 8 miesiącem a 2 rokiem życia nie jest rozpatrywana oddzielnie jak również nie jest traktowana odmiennie od pozostałych chorych. Nie istnieją zatem przesłanki, świadczące o odmiennym efekcie terapeutycznym anakinry w tej subpopulacji. W przypadku bezpieczeństwa należy zaznaczyć, że Kineret® jest aktualnie refundowany w Polsce u dzieci od 8 miesiąca życia o masie ciała powyżej 10 kg w schorzeniach z grupy wrodzonych zespołów autozapalnych, w tym m.in. okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS), poligenowych zespołach autozapalnych mediowanych przez IL-1, rodzinnej gorączce śródziemnomorskiej (FMF) czy amyloidozie wtórnej, zależnej od zmian autozapalnych, co potwierdza, że profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji jest korzystny u nawet bardzo małych dzieci;**

- porównanie pośrednie z tocilizumabem w populacji pacjentów z uMIZS nie wykazało istotnych różnic względem anakinry, w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, jak również ryzyka utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki badań obserwacyjnych przeprowadzonych w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD również wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną anakinry i tocilizumabu;
- wysoka skuteczność kliniczna anakinry wynika z jej mechanizmu działania polegającego na neutralizacji aktywności biologicznej interleukiny-1 (IL-1), odgrywającej szczególną rolę w etiologii uMIZS i AOSD. Lek ten jest zalecany przez wszystkie najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z chorobą Stillą, w tym nawet od początkowych linii leczenia;
- anakinra uzyskała pozytywną opinię prezesa AOTMiT w sprawie finansowania w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL) [295], w populacji pacjentów z uMIZS opornym na leczenie konwencjonalne. Ze względów natury formalnej, związanych z finansowaniem leku w procedurze RDTL refundacja anakinry w ramach programu lekowego znacznie ułatwiłaby do niej dostęp dla szerszej populacji chorych, w tym osób dorosłych, tak aby pacjenci ci mogli być leczeni zgodnie z międzynarodowymi standardami;
- biorąc pod uwagę, że aktualnie w Polsce w ramach obowiązującego programu lekowego B.33, w ramach którego leczeni są lekami biologicznymi pacjenci z AOSD i uMIZS nie ma żadnego leku skierowanego przeciwko IL-1, a ponadto w subpopulacji chorych od 8 miesiąca do 2 roku życia nie jest finansowany żaden lek biologiczny, terapia anakinrą może stanowić odpowiedź na wysoce niezaspokojone potrzeby chorych z tej grupy.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej Analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kineret® (anakinra, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w tym:

- w postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS), z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania:
 - glikokortykosteroidów (GKS);
 - GKS i leku modyfikującego przebieg choroby (DMARD)/leku immunosupresyjnego;
 - GKS lub GKS i DMARD oraz: dwóch inhibitorów TNF- α i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane);
- w chorobie Still'a u dorosłych (AOSD; ang. *Adult-onset Still's Disease*) z niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) pomimo stosowania terapii:
 - GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych);
 - GKS i DMARDs oraz: dwoma inhibitorami TNF α , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [301], a także Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [304].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu

PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S),

- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [301] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych i baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada* (HC).

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Pierwotne wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 17-18.11.2020 roku, natomiast aktualizację przeszukania w 3 głównych bazach przeprowadzono 6.09.2021 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz oraz raportów HTA przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych. Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań wtórnych). Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 17-18.11.2020 roku, natomiast aktualizację przeszukania w 3 głównych bazach przeprowadzono 6.09.2021 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

(P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku 8 miesięcy i starsze, o masie ciała co najmniej 10 kg, z chorobą Still'a, w tym:

- postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS), z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania:
 - glikokortykosteroidów (GKS);
 - GKS i leku modyfikującego przebieg choroby (DMARD)/leku immunosupresyjnego;
 - GKS lub GKS i DMARD oraz: dwóch inhibitorów TNF- α i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane);
- chorobą Still'a u dorosłych (AOSD; ang. *Adult-onset Still's Disease*) z niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) leczenia, pomimo stosowania terapii:
 - GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/ leków immunosupresyjnych/ antymalarycznych);
 - GKS i DMARDs oraz: dwoma inhibitorami TNF α , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem.

(I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*): stosowanie anakinry w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (produkt leczniczy Kineret®), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [106] oraz proponowanym zmodyfikowanym programem lekowym B.33 [309],

(C) komparatory/refundowane technologie opcjonalne (ang. *comparison*):

- w subpopulacji z uMIZS:
 - od 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS: tocilizumab;
 - od 8 miesiąca do 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS lub GKS i DMARD: placebo;
 - od 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS i DMARD/leku immunosupresyjnego: tocilizumab;
 - z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS lub GKS i DMARD/leku immunosupresyjnego oraz: dwóch inhibitorów TNF- α i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane) – placebo;
- w subpopulacji z AOSD:
 - z niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) leczenia pomimo stosowania terapii GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych): tocilizumab;

- o z niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) leczenia pomimo stosowania terapii GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych) oraz: dwoma inhibitorami TNF α , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem: placebo;

(O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) w **zakresie skuteczności klinicznej**: wystąpienie choroby nieaktywnej klinicznie (ang. *clinically inactive disease*, CID), odpowiedzi na leczenie (kryteria ACR Pedi), minimalnej aktywności choroby (ang. *Minimal Disease Activity*, MDA), liczbę stawów zajętych chorobą oraz z ograniczoną ruchomością, występowanie objawów układowych/systemowych, ocenę aktywności choroby dokonaną przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS, ocenę ogólnego samopoczucia dokonaną przez rodzica lub pacjenta na 10-centymetrowej skali VAS, wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ), poziom CRP, ESR (OB; wskaźnika opadania erytrocytów), poziom surowiczego amyloidu A (SAA), poziom ferrytyny w surowicy krwi, poziom ferrytyny glikozylowanej w surowicy krwi, konieczność stosowania dodatkowych leków w celu uzyskania remisji choroby/odpowiedzi na leczenie oraz ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem. **W zakresie profilu bezpieczeństwa**: ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu oraz zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych;

(S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa anakinry względem komparatora, jak również badania obserwacyjne dedykowane wnioskowanej interwencji.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim i polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili pacjenci z chorobą Stilla (uMIZS lub AOSD), u których występowała aktywność choroby/oporność pomimo stosowania GKS lub GKS i DMARDs/leków immunosupresyjnych lub GKS, DMARDs/leków immunosupresyjnych i leków z programu B.33⁵ (uwzględniano badania, w których zdefiniowano, że choroba jest aktywna/oporna na leczenie/wystąpił brak istotnej poprawy klinicznej/niepowodzenie leczenia), pomimo zastosowania w przypadku:
 - o uMIZS: GKS lub GKS i DMARD/leku immunosupresyjnego, bądź GKS lub GKS i DMARD oraz: dwóch inhibitorów TNF- α i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane);

⁵ Leków ze zmodyfikowanego programu lekowego B.33 po niepowodzeniu, których może być stosowana anakina w populacji z AOSD lub uMIZS.

- AOSD: GKS i DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych; lub GKS, DMARDs oraz: dwoma inhibitorami TNF α , rytuksymabu, tofacytynibu oraz baricytynibu⁶;
- dopuszczono także możliwość włączenia badań, w których wymieniono jedynie, że pacjenci (>50%) stosowali w przeszłości wymienione terapie – w takich sytuacjach założono, że rozpoczęcie stosowania anakinry wynikało z niepowodzenia leczenia tymi terapiami;
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- w sytuacji braku badań RCT dotyczących porównania ze zdefiniowanymi komparatorami, dopuszczono możliwość włączenia jakichkolwiek badań RCT w analizowanej populacji;
- opisy przypadków, w których uwzględniono co najmniej 3 pacjentów spełniających zdefiniowane powyżej kryteria włączenia;
- w przypadku braku badań dotyczących bezpośredniego porównania z komparatorem, planowano rozważenie przeprowadzenia porównania pośredniego;
- w przypadku opracowań wtórnych, uwzględniano przeglądy systematyczne/raporty HTA, w których uwzględniono jakiekolwiek badania dedykowane analizowanej populacji pacjentów.

Kryteria wykluczenia badań - w analizie nie brano pod uwagę:

- badań, w których anakinrę stosowano:
 - w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego/proponowanym Programie Lekowym,
 - w populacji innej niż uMIZS lub AOSD;
 - określono, że choroba jest oporna na leczenie/występują aktywne objawy choroby, ale nie sprecyzowano rodzaju stosowanego uprzednio leczenia/grupy leków, bądź przedstawiono jedynie informację na temat terapii stosowanych jednocześnie z anakinrą;
- badań:
 - w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe,
 - oceniających jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
 - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*,
- opracowań przeglądowych (niebędących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą),
- opracowań farmakoekonomicznych i kosztowych;

⁶ uwzględniono również badania, w których pacjenci stosowali wcześniej co najmniej jeden z wymienionych leków.

- abstraktów do badań użytecznych do przeprowadzenia porównania pośredniego z tocilizumabem (uwzględniano jedynie publikacje pełnotekstowe).

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), publikowane przez agencję EMA (ang. *European Medicines Agency*),
- amerykańskiej agencji FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPLW MiPB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

W przypadku dokumentów zidentyfikowanych w ww źródłach analizę bezpieczeństwa rozszerzona na inne wskazania, w których stosowana jest anakinra.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych oraz opracowaniach wtórnych, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły i streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTOWANE]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej [REDAKTOWANE]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (97,0%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności i ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por. tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowaną przez AOTMiT [301].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [301], [303]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii, takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy, by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [303].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [301]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące

badania o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku [301] przeprowadzono w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [307].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi w 2016 roku [301], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [308] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Każde z pytań zawiera pomocnicze podpunkty, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Spśród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.),
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.),
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.),
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [308].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brakuje negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań,
- umiarkowana – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań,
- niska – w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań,
- krytycznie niska – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [308].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz 14.15, Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. *compliance*).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,

- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
 - charakterystykę interwencji,
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
 - okres obserwacji,
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił badany punkt końcowy,
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *standard deviation*, SD) lub błędu standardowego (ang. *standard error*, SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence*

Interval), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p [305].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności [95% CI] oraz wartości p .

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*, HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p . Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p ; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników założono przeprowadzić dla badań RCT, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów

końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzano analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację wyników metodą *fixed effects*.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2016,
- StatsDirect®.

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [312]-[316].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [313] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [315]-[317].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywani dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$

$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$var(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji i oraz j .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

Zestawienie danych

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej (anakinry) z wybranym komparatorem (placebo lub tocilizumabem) w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [304]).

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (Anakinra [Kineret®] stosowana w leczeniu choroby Stilla u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg) **pod względem informacji z zakresu: etiologii, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [306].**

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku 8 miesięcy i starsze, o masie ciała co najmniej 10 kg, z chorobą Still'a, w tym:

- z postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS), z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania:
 - glikokortykosteroidów (GKS);
 - GKS i leku modyfikującego przebieg choroby (DMARD)/leku immunosupresyjnego;
 - GKS lub GKS i DMARD oraz: dwóch inhibitorów TNF-α i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane);
- z chorobą Still'a o początku w wieku dorosłym (AOSD; ang. *Adult-onset Still's Disease*) z niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) leczenia pomimo stosowania terapii:
 - GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych);
 - GKS i DMARDs oraz: dwoma inhibitorami TNFα, rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem (tj. lekami z programu lekowego B.33).

W przypadku sekcji programu lekowego zawierającej zapisy dla reumatoidalnego zapalenia stawów i AOSD [309], tj.:

„Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynibem albo baricytynibem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS oraz do terapii anakinrą kwalifikuje się wyłącznie pacjentów z rozpoznaniem postaci uogólnionej RZS (choroba Still'a u dorosłych; AOSD), u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) **lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR** oraz u pacjentów z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD) także po niepowodzeniu terapii glikokortykosteroidami (GKS)”

wyłączonej subpopulacji pacjentów nie uwzględniono formalnie w analizach, ponieważ przytoczony w uwadze zapis odnosi się/znajduje zastosowanie jedynie w przypadku pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS). Przytoczone w treści programu lekowego wytyczne EULAR odnoszą się do pacjentów z RZS, u których wystąpiły czynniki złej

prognozy; w przypadku pacjentów z AOSD, czynniki takie nie zostały zdefiniowane w ww. rekomendacjach zatem nie są stosowane w praktyce.

AOSD i uMIZS to rzadkie ogólnoustrojowe schorzenia zapalne, które mają wspólne objawy kliniczne, w tym codzienną gorączkę, zapalenie stawów, typową przemijającą wysypkę skórą, limfadenopatię, powiększenie wątroby i śledziony (w tym podwyższone stężenie enzymów wątrobowych), zapalenie błon surowiczych (zapalenie opłucnej, osierdzia) oraz objawy laboratoryjne, takie jak wysokie wartości wskaźnika ESR, wysoki poziom CRP, podwyższona liczba płytek krwi i liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilów). Zarówno w uMIZS jak i AOSD obecne jest ryzyko wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów (MAS), który jest poważnym, potencjalnie śmiertelnym powikłaniem. Pomimo, że uMIZS jak i AOSD są traktowane jako osobne jednostki chorobowe, wzrasta świadomość, że stanowią jedną chorobę, tj. chorobę Stilla, o początku w różnym wieku: dzieciństwie (uMIZS) i wieku dorosłym (AOSD) [279].

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest chorobą rzadką, o częstości 2,6-13,6/100 000 dzieci i chorobowości 64-113,4/100 000. Najczęściej dotyczy dzieci w wieku 1-6 lat, a do rzadkości należą zachorowania poniżej 6 miesiąca życia [280], [281], [282]. Przypadki zachorowania na postać układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów stanowią 4-20% wszystkich pacjentów cierpiących na MIZS. W populacji europejskiej, zapadalność szacowana jest na 0,6/100 000 dzieci, przy chorobowości 5,1/100 000. Postać ta diagnozowana jest najczęściej między 18 miesiącem, a 2 rokiem życia dziecka. W przeciwieństwie do innych typów MIZS, ryzyko wystąpienia uMIZS nie jest związane z płcią [306].

Dokładne statystyki dotyczące zapadalności na chorobę Stilla u osób dorosłych nie są znane. Szacuje się jednak, iż jej chorobowość na podstawie danych z Francji, Norwegii, Japonii, Grecji, USA, Tajwanu, Hiszpanii, Korei, Chin, Turcji, Indii, Iranu wynosi 1,5/100 000-1000 000 przypadków [283], a liczba rocznych zachorowań we Francji, to około 1,6/1000 000 osób dorosłych [284]. Polsce brak jest jakichkolwiek wiarygodnych danych statystycznych odnoszących się do epidemiologii choroby Stilla, zwłaszcza w populacji dorosłych pacjentów.

Jednakże uwzględniając przytoczone dane epidemiologiczne z innych krajów, zarówno układowa postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) jak również choroba Stilla u dorosłych (AOSD), kwalifikują się do grona chorób ultrarzadkich (częstość ≤ 1 przypadku na 50 000 osób).

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi stosowanie anakinry w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (produkt leczniczy Kineret®), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [106] oraz proponowanym zmodyfikowanym programem lekowym B.33 [309].

Zalecana dawka u pacjentów z chorobą Still'a o masie ciała 50 kg lub większej to 100 mg na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. U pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy podawać dawkę odpowiednią do masy ciała po dawce początkowej wynoszącej 1-2 mg/kg mc./dobę. Odpowiedź na leczenie należy ocenić po upływie 1 miesiąca. W przypadku utrzymywania się objawów układowych u dzieci można dostosować dawkę lub lekarz prowadzący powinien ponownie rozważyć dalsze leczenie produktem leczniczym Kineret®. Brak jest przesłanek o konieczności dostosowywania dawki u osób w wieku podeszłym (>65 r.ż.) cierpiących na chorobę Still'a [106].

U dzieci o masie ciała poniżej 50 kg należy podawać dawkę odpowiednią do masy ciała po dawce początkowej wynoszącej 1-2 mg/kg mc./dobę, u pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej należy podawać 100 mg na dobę. U dzieci wykazujących niewystarczającą odpowiedź, dawkę można zwiększyć do maksymalnie 4 mg/kg mc./dobę. Brak jest danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Kineret® u dzieci poniżej 8 miesiąca życia [106].

Kineret® powinien być natomiast stosowany z zachowaniem ostrożności w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30–59 ml/min.). U pacjentów z ciężką (klirens kreatyniny < 30 ml/min.) oraz schyłkową niewydolnością nerek, w tym u pacjentów dializowanych, należy rozważyć podawanie zleconej dawki produktu leczniczego Kineret® co drugi dzień [106].

Zgodnie z ChPL Kineret® można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwzapalnymi i DMARD [106].

(C) Komparatory (ang. *comparison*) – technologie opcjonalne stanowią:

- w subpopulacji z uMIZS:
 - od 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS: tocilizumab;
 - od 8 miesiąca do 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS lub GKS i DMARD: placebo⁷;
 - od 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS i DMARD/leku immunosupresyjnego: tocilizumab;
 - z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS lub GKS i DMARD/leku immunosupresyjnego oraz: dwóch inhibitorów TNF-α i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane) – placebo;

⁷tocilizumab refundowany jest w populacji chorych w wieku co najmniej 2 lat; podczas gdy anakinrę można stosować już od 8 miesiąca życia (w przypadku niemowląt o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg). Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz charakterystyki produktów leczniczych dla poszczególnych DMARDs (metotreksatu, sulfasalazyny, leflunomidu itp.), są one przeciwwskazane do stosowania u dzieci poniżej 2 lub 3 roku życia stąd nie mogą stanowić komparatora w analizowanym wskazaniu [270]. W związku z brakiem alternatywnej opcji farmakologicznej dla anakinry w populacji pacjentów w wieku od 8 miesięcy do 2 lat, za odpowiedni komparator uznano placebo.

- w subpopulacji z AOSD:
 - z niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) leczenia pomimo stosowania terapii GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych): tocilizumab;
 - z niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) leczenia pomimo stosowania terapii GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych) oraz: dwoma inhibitorami TNF α , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem: placebo;

Standardowe leczenie układowej postaci MIZS jak i AOSD zazwyczaj rozpoczyna się od stosowania NPLZ, GKS lub DMARDs (najczęściej metotreksatu). Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub też w skojarzeniu, w celu uzyskania większej skuteczności. Terapia biologiczna dostępna jest wobec pacjentów z aktywnością choroby, występującą pomimo wcześniejszego leczenia powyższymi lekami i obejmuje podawanie inhibitorów IL-1 (anakinry, kanakinumabu), IL-6 (tocilizumabu), lub inhibitorów TNF- α [285]-[293].

W Polsce, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 roku [310], w subpopulacji z uMIZS opornej na leczenie GKS lub GKS i DMARD refundowany jest w ramach programu lekowego B.33 tocilizumab (od 2 roku życia), z kolei w populacji pacjentów z AOSD: inhibitory czynnika martwicy nowotworu (TNF) tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept bądź rytuksymab, baricytynib, tofacytynib lub tocilizumab.

Biorąc pod uwagę refundowane i zarejestrowane wskazania, wytyczne praktyki klinicznej, [REDAKTOWANE] oraz mechanizm działania, za najodpowiedniejszy komparator do porównania z anakinrą w populacji pacjentów z uMIZS od 2 roku życia, z aktywnymi objawami układowymi pomimo stosowania GKS lub GKS i DMARD/leku immunosupresyjnego uznano tocilizumab; podobnie jak w populacji chorych z AOSD, po niepowodzeniu terapii DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych) [306].

Tocilizumab jako jedyny lek biologiczny refundowany w programie B.33 należy do inhibitorów interleukiny (IL-6), podobnie jak anakinra (inhibitor IL-1), co ma szczególne znaczenie w patogenezie choroby Stilla.

Niemniej jednak tocilizumab refundowany jest w populacji chorych w wieku co najmniej 2 lat; podczas gdy anakinrę można stosować już od 8 miesięcy życia (w przypadku niemowląt o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg). Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz charakterystyki produktów leczniczych dla poszczególnych DMARDs (metotreksatu, sulfasalazyny, leflunomidu itp.), są

one przeciwwskazane do stosowania u dzieci poniżej 2 lub 3 roku życia stąd nie mogą stanowić komparatora w analizowanym wskazaniu [311]. **W związku z brakiem alternatywnej opcji farmakologicznej dla anakinry w populacji pacjentów w wieku od 8 miesięcy do 2 lat, za odpowiedni komparator uznano placebo.**

W subpopulacji pacjentów z uMIZS jak i AOSD, po wyczerpaniu możliwości leczenia lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.33 najodpowiedniejszym komparatorem dla anankiry **będzie placebo, z uwagi na brak dostępności innych opcji terapeutycznych** [306].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w APD [306] oraz Uzupełnieniu, złożonym w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zgłoszone w piśmie dotyczącym spełnienia minimalnych wymagań stawianych analizom.

Status refundacyjny komparatora:

Tocilizumab (produkt leczniczy RoActemra®), w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampulostrzykawce lub koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji refundowany jest w Polsce w ramach programu lekowego B.33 (grupa limitowa 1106.0 - tocilizumab) i wydawany jest pacjentom bezpłatnie [310].

Tabela 1. Sposób refundacji komparatora dla anakinry na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na wrzesień 2021) [310].

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Tocilizumabum	RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg/ml, 4 amp.-strz.	1106.0, Tocilizumab	2948,40	3095,82	3095,82	bezpłatny
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml		1053,00	1105,65	1105,65	
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml		2106,00	2211,30	2211,30	
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 4 ml		421,20	442,26	442,26	
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml		1053,00	1105,65	1105,65	
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml		2106,00	2211,30	2211,30	
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml		421,20	442,26	442,26	

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*):

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - wystąpienie choroby nieaktywnej klinicznie (ang. *clinically inactive disease*, CID);
 - wystąpienie odpowiedzi na leczenie (kryteria ACR lub ACRpedi);
 - wystąpienie minimalnej aktywności choroby (ang. *Minimal Disease Activity*, MDA);
 - liczba stawów zajętych chorobą;
 - liczba liczby stawów z ograniczoną ruchomością;
 - występowanie objawów układowych/systemowych;
 - ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko w 10-centymetrowej skali VAS;
 - wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ);
 - poziom białka C-reaktywnego (CRP);
 - poziom ESR (OB; wskaźnik opadania erytrocytów);
 - poziom surowiczego amyloidu A (SAA);
 - ocena aktywności choroby przez lekarza za pomocą wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS);
 - poziom ferrytyny w surowicy krwi;
 - poziom ferrytyny glikozylowanej w surowicy krwi;
 - konieczność stosowania dodatkowych leków w celu uzyskania remisji choroby/odpowiedzi na leczenie;
 - ocena jakości życia związanej ze zdrowiem.
- w zakresie profilu bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych),
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem,
 - poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu,
 - zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDAKTOWANO]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej [REDAKTOWANO].

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA, rozdział 14.1.3).

Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania anakinry w leczeniu uMIZS oraz AOSD, u pacjentów z aktywną chorobą pomimo leczenia GKS (uMIZS), GKS i DMARDs (uMIZS, AOSD) lub GKS, DMARDs i lekami z programu lekowego B.33 (uMIZS, AOSD) (kolorem szarym oznaczono badania, w których część uczestników stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 8 miesiąca do 2 roku życia).

Populacja	Porównanie/interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badanie kliniczne - uMIZS			
Pacjenci w wieku 2-20 lat, z aktywną uMIZS pomimo stosowania GKS (większość stosowała wcześniej również DMARDs, lek biologiczny-inhibitor TNF α)	Faza RCT: anakinra vs. placebo Faza przedłużona: anakinra	bezpośrednie	Badanie o akronimie ANAJIS [1]-[2]
Randomizowane badanie kliniczne wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego z tocilizumabem - uMIZS			
Pacjenci w wieku 2-17 lat, z aktywną uMIZS pomimo stosowania GKS (większość stosowała wcześniej również DMARDs, leki biologiczne, w tym inhibitory IL-2 i TNF α)	Faza RCT: tocilizumab vs. placebo	pośrednie	Badanie o akronimie TENDER [3]-[5]
Badania o niższej wiarygodności (obserwacyjne – prospektywne i retrospektywne) - uMIZS			
Pacjenci z uMIZS z utrzymującą się aktywnością choroby pomimo stosowania GKS (a u <50% również DMARDs)	Anakinra	-	Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7]
Pacjenci z uMIZS z utrzymującą się aktywnością choroby pomimo stosowania GKS, DMARDs	Anakinra	-	Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp. 2011, 2013 [10], [9]
Pacjenci z uMIZS leczeni różnymi lekami, w tym anakinrą (N=45) po niepowodzeniu GKS, DMARDs	Anakinra	-	Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12]
Pacjenci z uMIZS z utrzymującą się aktywnością choroby pomimo stosowania GKS, DMARDs	Anakinra	-	Gattorno i wsp. 2008 [13]
Pacjenci z uMIZS z utrzymującą się aktywnością choroby pomimo stosowania GKS, DMARDs, leków biologicznych	Anakinra	-	Saccomanno i wsp. 2019 [14]/Tibaldi i wsp. 2018, [15], 2019 [16]
Pacjenci z uMIZS z chorobą oporną na leczenie GKS, DMARDs	Anakinra	-	Pascual i wsp. 2005 [17]

Populacja	Porównanie/interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z różnymi schorzeniami, w tym 8 z uMIZS, z ograniczoną skutecznością terapii GKS, lekami immunosupresyjnymi	Anakinra	-	Miettunen i wsp. 2011 [18]
Pacjenci z uMIZS, stosujący wcześniej GKS, DMARDs, leki biologiczne	Anakinra	-	Klein i wsp. 2019 [19]
Pacjenci z uMIZS stosujący wcześniej GKS, DMARDs, leki biologiczne	Anakinra	-	Zeft i wsp. 2009 [20]
Pacjenci z uMIZS z utrzymującą się aktywnością choroby pomimo stosowania GKS, DMARDs, leków biologicznych	Anakinra	-	Ohlsson i wsp. 2008 [21]
Pacjenci z uMIZS, stosujący wcześniej GKS, DMARDs, leki biologiczne	Anakinra	-	Gomes i wsp. 2011 [22]
Pacjenci z uMIZS, stosujący wcześniej GKS, a 25% również DMARD	Anakinra	-	Pardeo i wsp. 2021 [23]
Pacjenci z uMIZS, stosujący wcześniej GKS, DMARDs, leki biologiczne	Anakinra	-	Atemnkeng i wsp. 2020 [24]
Pacjenci z uMIZS, stosujący wcześniej GKS, DMARDs, leki biologiczne	Anakinra i/lub kanakinumab	-	Lainka i wsp. 2021 [25]
Pacjenci z uMIZS (brak informacji o wcześniejszym leczeniu)*	Anakinra	-	Giancane i wsp. 2020 [26]
Pacjenci z uMIZS w większości stosujący wcześniej GKS i DMARDs	Anakinra vs tocilizumab	bezpośrednie	Kearsley-Fleet i wsp. 2019 [27]
Pacjenci z uMIZS (brak informacji o wcześniejszym leczeniu)*	Anakinra vs tocilizumab	bezpośrednie	Shenoi i wsp. 2017 [28]
Badania o niższej wiarygodności (obserwacyjne) – uMIZS i AOSD			
Pacjenci z chorobą Still'a, oporną na leczenie GKS, DMARDs, lekami biologicznymi, N=35, w tym 20 pacjentów z uMIZS i 15 z AOSD	Anakinra	-	Lequerre i wsp. 2008 [29]
Pacjenci z różnymi schorzeniami, leczeni anakinrą lub kanakinumabem, N=475, w tym 72 pacjentów z uMIZS (57 leczonych anakinrą, większość leczonych wcześniej GKS) i 78 z AOSD (78 leczonych anakinrą, większość leczonych wcześniej GKS, DMARDs)	Anakinra lub kanakinumab	-	Vitale i wsp. 2016 [30]
Pacjenci z chorobą Still'a (uMIZS lub AOSD) (brak informacji o wcześniejszym leczeniu)#	Anakinra vs placebo (RCT)#	bezpośrednie	NCT03265132 [31]-[35]
Randomizowane badania kliniczne - AOSD			
Pacjenci z AOSD oporną na leczenie GKS z/bez DMARDs	Faza RCT: anakinra vs. DMARDs Faza przedłużona: anakinra	bezpośrednie	Badanie o akronimie NordicaOSD05 [36]-[39]
Badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne) - AOSD			
Pacjenci z AOSD opornym na leczenie konwencjonalne (konwencjonalne leki immunosupresyjne, GKS i w niektórych przypadkach również leki biologiczne)	Anakinra vs tocilizumab	bezpośrednie	Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41]
Pacjenci z AOSD opornym na leczenie GKS, DMARDs	Inhibitory TNF vs anakinra lub tocilizumab	bezpośrednie	Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43]
Pacjenci z AOSD opornym na leczenie GKS, DMARDs	Anakinra vs tocilizumab	bezpośrednie	Vercruysse i wsp. 2019 [44]
Pacjenci z AOSD opornym na leczenie GKS, DMARDs	Anakinra vs tocilizumab vs inhibitory TNF	bezpośrednie	Farina i wsp. 2020 [45]

Populacja	Porównanie/interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z AOSD leczeni wcześniej GKS, DMARDs	Anakinra	-	Vitale i wsp. 2019 [46]-[48]
Pacjenci z AOSD o poważnym nasileniu lub opornym na leczenie NLPZ, GKS i DMARDs	Lek biologiczny (w tym anakinra)	-	Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53]
Pacjenci z AOSD opornym na leczenie GKS i syntetycznymi lekami immunosupresyjnymi	Anakinra	-	Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55]
Pacjenci z AOSD opornym na leczenie NLPZ, GKS i DMARDs	Anakinra	-	Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]
Pacjenci z AOSD leczeni różnymi lekami (N=44), w tym 10 z chorobą oporną na GKS i DMARDs, leczonych anakinrą	Różne terapie (w tym anakinra)	-	Iliou i wsp. 2013 [59]
Pacjenci z AOSD leczeni różnymi lekami (N=245) w tym 35 z chorobą oporną na GKS i DMARDs, leczonych anakinrą	Różne terapie (w tym anakinra)	-	Sfriso i wsp. 2016 [60]
Pacjenci z AOSD opornym na leczenie GKS, DMARDs	Anakinra	-	Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62]
Pacjenci z AOSD oporną na leczenie GKS i DMARDs	Anakinra	-	Fitzgerald i wsp. 2005 [63]
Pacjenci z AOSD oporną na leczenie GKS i DMARDs	Anakinra	-	Haraoui i wsp. 2004 [64]
Pacjenci z AOSD oporną na leczenie GKS i DMARDs/lekami antymalarycznymi	Anakinra	-	Priori i wsp. 2008 [65]
Pacjenci z AOSD oporną na leczenie GKS i DMARDs	Anakinra	-	Maria i wsp. 2014 [66]
Pacjenci z AOSD (w tym oporną na leczenie GKS i DMARDs)	NPLZ, GKS, DMARDs, leki biologiczne, w tym dane dla subpopulacji leczonej anakinrą	-	Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67]
Pacjenci z AOSD (w tym oporną na leczenie GKS i DMARDs)	NPLZ, GKS, DMARDs, leki biologiczne, w tym dane dla subpopulacji leczonej anakinrą	-	Franchini i wsp. 2010 [68]
Pacjenci z AOSD oporną na leczenie standardowymi lekami (GKS, DMARDs)	Anakinra	-	Kotter i wsp. 2007 [99] (w publikacji zawarty również przegląd systematyczny)
Pacjenci z AOSD opornym na leczenie NLPZ, GKS, DMARDs, lekami biologicznymi	Anakinra	-	Giampietro i wsp. 2013 [69]
Pacjenci z AOSD leczeni różnymi lekami (N=41), w tym 5 z chorobą oporną na GKS i DMARDs (co najmniej MTX), lekiem biologicznym, leczonych anakinrą	Różne terapie (w tym anakinra)	-	Riera i wsp. 2011 [70]
Pacjenci z AOSD opornym na leczenie GKS, DMARDs, lekami biologicznymi	Anakinra	-	Naumann i wsp. 2010 [71]
Pacjenci z AOSD opornym na leczenie GKS, DMARDs i lekami biologicznymi	Anakinra	-	Giampietro i wsp. 2010 [72]
Przeglądy systematyczne (opracowania wtórne)			
Pacjenci z uMIZS lub wyodrębnione wyniki dla subpopulacji z uMIZS	Przeglądy systematyczne z metaanalizą, poświęcone anakinrze lub z		Otten i wsp. 2013 [86], Tarp i wsp. 2016

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populacja		Porównanie/interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
		wyodrębnionymi wynikami dla anakinry w analizowanym wskazaniu		[81] - [83], Song i Lee, 2021 [96]
		Przeglądy systematyczne bez metaanalizy, poświęcone anakinrze lub z wyodrębnionymi wynikami dla anakinry w analizowanym wskazaniu		Gartlehner i wsp. 2008 [74], Swart i wsp. 2010 [76], Sönmez i wsp. 2018 [78], Boom i wsp. 2015 [84], Diamantopoulos i wsp. 2013 [87], Kuemmerle-Deschner i wsp. 2019 [88], Anink i wsp. 2012 [89]
Pacjenci z uMIZS i AOSD		Przeglądy systematyczne bez metaanalizy, poświęcone anakinrze lub z wyodrębnionymi wynikami dla anakinry w analizowanym wskazaniu		Kallioliias i wsp. 2008 [75], Moltó i Olive 2010 [77], Colafrancesco i wsp. 2019 [91], Vastert i wsp. 2019 [92]
Pacjenci z AOSD lub wyodrębnione wyniki dla subpopulacji z AOSD		Przeglądy systematyczne z metaanalizą, poświęcone anakinrze lub z wyodrębnionymi wynikami dla anakinry w analizowanym wskazaniu		Ruscitti i wsp. 2017 [80], Hong i wsp. 2014 [85], Ruscitti i wsp. 2020 [93]
		Przeglądy systematyczne bez metaanalizy, poświęcone anakinrze lub z wyodrębnionymi wynikami dla anakinry w analizowanym wskazaniu		Ramos-Casals i wsp. 2008 [73], Junge i wsp. 2017 [79], Zhou i wsp. 2018 [90], Homood i wsp. 2014 [94], Giacomelli i wsp. 2021 [95]
Pacjenci z uMIZS lub AOSD		Przeglądy systematyczne bez metaanalizy + opisy pojedynczych przypadków		Kötter i wsp. 2007 [99], Lenert i wsp. 2016 [100]-[101], Aguiar i wsp. 2015 [98]
Pacjenci z AOSD		Raport		NHS England, 2014 [97]
Badania nieopublikowane/w toku				
Pacjenci z zespołem CINCA (przewlekłym niemowlęcym zespołem neurologiczno-skrórno-stawowym), Zespołem Muckle'a-Wellsa i uMIZS (z aktywną chorobą)	www.clinicaltrials.gov, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (+ inne bazy Trip, Cochrane)	anakinra (produkt leczniczy Kineret®)		Identyfikator badania: 2005-004008-36 [102]
Pacjenci z uMIZS		anakinra (produkt leczniczy Kineret®)		Identyfikator badania: NCT03932344 [103]-[104]
Pacjenci z uMIZS		anakinra (produkt leczniczy Kineret®)		Identyfikator badania: 2015-004393-16 [105]
Populacja		Źródło	Interwencja	Rodzaj badania/publikacji
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa				
Pacjenci z RZS, chorobą Still'a (w tym uMIZS), wMIZS oraz CAPS, NOMID/CINCA		European Medicines Agency (EMA)	Anakinra stosowana w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami przeciwzapalnymi i przeciwreumatycznymi	ChPL Kineret® [106]

Populacja		Porównanie/interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci chorobą Still'a (uMIZS, AOISD), w ocenie bezpieczeństwa również z RZS, NOMID oraz innymi schorzeniami		Anakinra stosowana w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami przeciwzapalnymi i przeciwreumatycznymi		Streszczenie i 3 pełne, najnowsze raporty EPAR dla produktu leczniczego Kineret® [107], [108], [109]
Pacjenci z RZS		Anakinra, w skojarzeniu z metotreksatem, stosowana jednocześnie z etanerceptem		Publiczne obwieszczenie dotyczące zwiększonego ryzyka ciężkich zakażeń oraz neutropenii u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze Kineret® oraz Enbrel® [110]
Pacjenci z RZS, NOMID oraz MIZS	Food and Drug Administration (FDA)	Anakinra		Ulotka dla pacjenta - produkt leczniczy Kineret® [111]
Pacjenci z RZS	Health Canada (HC)	Anakinra stosowana jednocześnie z etanerceptem		Obwieszczenie dotyczące zwiększonego ryzyka ciężkich infekcji oraz neutropenii u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze Kineret® oraz Enbrel® [112]
Pacjenci z różnymi schorzeniami	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB)/EMA	Anakinra		Komunikat dla fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący skarg związanych z produktem leczniczym Kineret® odnoszących się do obecności materiału stałego na powierzchni igieł [113]
Pacjenci z RZS oraz CAPS				Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC [114]
Pacjenci z RZS	Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	Anakinra stosowana w monoterapii oraz skojarzeniu z metotreksatem, azatiopryną lub prednizonem		Raport dotyczący zdarzeń niepożądanych [115]
Pacjenci z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym		Leki biologiczne, w tym anakinra i tocilizumab		Raport z badania kohortowego, dotyczący działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków biologicznych opracowany na zlecenie Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [116]
Pacjenci z różnymi schorzeniami		Anakinra		Zestawienie raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do Lareb oraz WHO [117]
Pacjenci w wieku 2-17 lat, z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem o przebiegu wielostawowym [większość pacjentów miała	Badanie randomizowane	Anakinra vs placebo	bezpośrednie	Iłwite i wsp. 2009 [118]-[120]

Populacja		Porównanie/interwencja	Rodzaj porównania	Referencja
<i>przebieg wielostawowy MIZS (>70%) - szczytkowe wyniki w podgrupie pacjentów z chorobą o początku układowym przedstawione w zasadniczej części analizy]</i>				
Pacjentki z uMIZS lub AOSD w ciąży	Opis przypadków	Anakinra	-	Smith i wsp. [121]-[122]

AOSD – choroba Still'a o początku w wieku dorosłym, ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; DMARD(s) – lek(i) modyfikujące przebieg choroby reumatycznej, EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja ds. Leków; FDA – ang. *Food and Drug Administration*; amerykańska Agencja Żywności i Leków; GKS – glikokortykosteroidy, MTX – metotreksat; NLPZ – niesterojodowe leki przeciwzapalne; RCT – randomizowane badanie kliniczne; TNF – czynnik martwicy nowotworów; uMIZS – układowa postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

^ Z uwagi na to, że w subpopulacji pacjentów z uMIZS nie podano informacji na temat wcześniejszego stosowania GKS, a w przypadku DMARDs dane przedstawiono w sposób uniemożliwiający stwierdzenie jaki odsetek chorych stosował wcześniej ogółem DMARDs (podano odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki, ale nie określono, czy każdy z pacjentów stosował 1 czy więcej tego typu terapii), w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono wyniki jedynie dla subpopulacji z AOSD, w której co najmniej 55% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (MTX).

*W badaniu brak jest informacji dotyczących wcześniejszego leczenia (np. terapii GKS i/lub DMARDs) co powoduje, iż publikacja ta nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Mimo to, zostało ono uwzględnione z uwagi na sugestie Analityków AOTMiT.

#W badaniu nie podano informacji dotyczących odsetka pacjentów stosujących uprzednio terapię DMARDs i/lub GKS, co uzasadnia jego wykluczenie z Analizy klinicznej, zostało ono jednak włączone do niniejszego opracowania ze względu na fakt, iż jego uwzględnienie zostało zasugerowane przez Analityków AOTMiT. Z uwagi na powyższe ograniczenie, badanie opisane zostało wraz z badaniami o niższej wiarygodności, pomimo przeprowadzenia w modelu randomizowanym, z początkowym zaślepieniem. Ze względu na fakt, iż w badaniu jako komparator wykorzystano placebo rozważono przeprowadzenie meta-analizy lub porównania pośredniego z tocilizumabem (tj. komparatorem uwzględnionym w ramach niniejszej analizy), z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora. Nie było ono jednak możliwe z uwagi na: brak dokładnych danych dotyczących terapii wcześniej stosowanych przez pacjentów biorących udział w badaniu NCT03265132, brak szczegółowych danych dotyczących charakterystyki wyjściowej pacjentów biorących udział w badaniu NCT03265132.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W POPULACJI PACJENTÓW Z UKŁADOWĄ POSTACIĄ MŁODZIEŃCZEGO, IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW

W ramach analizy klinicznej badano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w leczeniu pacjentów z uMIZS, z aktywną chorobą pomimo terapii GKS lub GKS i DMARD/leków immunosupresyjnych lub GKS, DMARD oraz leków z programu lekowego B.33 [309]. W niniejszej części analizy klinicznej przedstawiono dane z:

- randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano anakinrę względem placebo;
- porównania pośredniego anakinry względem tocilizumabu, poprzez wspólny komparator (placebo);
- badań obserwacyjnych o niższej wiarygodności (prospektywnych, retrospektywnych, opisów przypadków), w tym uwzględniających porównanie anakinry z tocilizumabem.

Szczegółową charakterystykę:

- badań pierwotnych (ang. *critical appraisal*) wraz z charakterystykami wyjściowymi pacjentów w nich uczestniczących przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 14.4.,
- ocenę jakości metodologicznej badań RCT zamieszczono w rozdziale 14.10, badań wieloramiennych w rozdziale 14.11 a jakości badań jednoramiennych w rozdziale 14.12,
- wszystkich skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach opisano w rozdziale 14.14.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W SUBPOPULACJI PACJENTÓW Z UKŁADOWĄ POSTACIĄ MŁODZIEŃCZEGO, IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW, Z AKTYWNĄ CHOROBA POMIMO STOSOWANIA WCZEŚNIEJSZYCH TERAPII – BADANIA RCT

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 1 randomizowane badanie kliniczne II/III fazy o akronimie ANAJIS [1]-[2], oceniające efekty stosowania anakinry w bezpośrednim porównaniu z placebo, przeprowadzone w populacji pacjentów z uMIZS, z aktywną chorobą pomimo stosowania GKS z/bez wcześniejszej terapii DMARDs czy lekami biologicznymi;
- 1 randomizowane badanie kliniczne, częściowo opublikowane, NCT03265132 [31]-[35], oceniające efekty stosowania anakinry w bezpośrednim porównaniu z placebo, przeprowadzone w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD (wyniki podane łącznie, większość pacjentów z uMIZS), w którym nie podano informacji na temat odsetka pacjentów stosujących wcześniej inne terapie, stąd zostało opisane w rozdziale 5.4 i rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności 14.5 (badanie uwzględnione na wniosek AOTMiT);
- 1 badanie kliniczne II fazy Ilowite i wsp. 2009 [118]-[120], składające się z 3 etapów, w tym z fazy randomizowanej, w której oceniano efekty stosowania anakinry w bezpośrednim porównaniu z placebo, przeprowadzone w populacji pacjentów z wielostawową postacią MIZS, z aktywną

chorobą pomimo stosowania terapii metotreksatem (finalnie w fazie RCT 22% zrekrutowanych chorych miało młodzieńcze zapalenie stawów o początku układowym w momencie wystąpienia pierwszych objawów – w tej subpopulacji pacjentów przedstawiono szczątkowe wyniki z zakresu skuteczności; z kolei wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ogólnej, tj. bez podziału na subpopulację z chorobą o początku układowym czy wielostawowym, nielicznostawowym, stąd zostały one opisane w dodatkowej analizie bezpieczeństwa w rozdziale 7 oraz w rozdziale 14.6.2.

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU PACJENTÓW Z AKTYWNĄ uMIZS POMIMO STOSOWANIA WCZEŚNIEJSZYCH TERAPII – BADANIE ANAJIS

Badanie ANAJIS [1]-[2] było podwójnie zaślepienie i przeprowadzone w układzie grup równoległych w 6 ośrodkach klinicznych we Francji. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli pacjenci w wieku od 2 do 20 lat, z uMIZS zdiagnozowanym na podstawie kryteriów ILAR z 2001 roku, z aktywnymi objawami układowymi, utrzymującymi się pomimo stosowania doustnego prednizonu lub prednizolonu w dawce $\geq 0,3$ mg/kg lub 10 mg/dobę (w zależności, która z dawek była niższa). Finalnie 79% zrekrutowanych chorych stosowało wcześniej również DMARDs (głównie metotreksat), a 54,2% leki biologiczne (głównie inhibitor TNF α – etanercept [13 osób], a 3 osoby – również tocilizumab).

Spośród 27 pacjentów wstępnie wyselekcjonowanych w czasie wizyt przesiewowych, 24 spełniło predefiniowane kryteria włączenia do badania i zostało zrandomizowanych w stosunku 1:1 do grup:

- badanej (N=12), w której chorzy stosowali anakinrę w dawce 2 mg/kg/dobę; max. 100 mg/dobę, podskórnie,
- kontrolnej (N=12), w której chorzy stosowali placebo.

W czasie uczestnictwa w badaniu niedozwolone było stosowanie DMARDs oraz leków immunosupresyjnych. Pacjenci równocześnie z anakinrą mogli natomiast stosować NLPZ i GKS. Okres leczenia i obserwacji w randomizowanej fazie wynosił 1 miesiąc, po tym okresie czasu pacjenci mogli kontynuować udział w 11-miesięcznej fazie przedłużonej, w trakcie której wszyscy stosowali anakinrę [1].

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Opis metodyki badania ANAJIS (faza RCT+faza przedłużona) [1]-[2].

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie ANAJIS [1]-[2]
Metodyka badania	Badanie eksperymentalne fazy II/III, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (6 ośrodków), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA [^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).
Populacja	Pacjenci z uMIZS i aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS (większość pacjentów stosowała również wcześniej DMARDs), N=24. <u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku 2-20 lat, z diagnozą uMIZS wg kryteriów ILAR z 2001 roku (wersja II), - czas trwania choroby dłuższy niż 6 miesięcy, - aktywne objawy systemowe (związana z chorobą gorączka i/lub poziom CRP >20 mg/l i/lub ESR po 1 godzinie >20) i istotna ogólna aktywność choroby w momencie randomizacji definiowana jako spełnienie co najmniej 3 z wymienionych kryteriów: (1) ogólna ocena aktywności choroby wg lekarza $\geq 20/100$, (2) ogólna ocena aktywności choroby i samopoczucia wg pacjenta/rodzica $\geq 20/100$; (3) wynik w kwestionariuszu CHAQ $\geq 0,375/3$, (4) ≥ 2 stawów z aktywnym stanem zapalnym, (5) ≥ 2 stawów z nieodwracalnym ograniczeniem ruchomości, (6) ESR ≥ 30 , pomimo stosowania doustnego prednizonu lub prednizolonu w dawce $\geq 0,3$ mg/kg lub 10 mg/dobę (w zależności, która z dawek była niższa)
Grupa badana	Anakinra w dawce 2 mg/kg/dobę; max. 100 mg/dobę, podskórnie; N= 12

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie ANAJIS [1]-[2]
	Dawkowanie zgodne z ChPL Kineret® [106]. Pacjenci równocześnie mogli stosować NLPZ i GKS, ale nie DMARDs. W czasie fazy przedłużonej badania dopuszczalne było stopniowe obniżanie dawki GKS.
Grupa kontrolna	Placebo, N=12 Pacjenci równocześnie mogli stosować NLPZ i GKS, ale nie DMARDs. W czasie fazy przedłużonej badania dopuszczalne było stopniowe obniżanie dawki GKS.
Okres leczenia/obserwacji	<u>Okres leczenia i obserwacji</u> : 1 miesiąc w fazie RCT + 11 miesięcy w otwartej fazie przedłużonej.
Oceniane punkty końcowe	Główny punkt końcowy Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami <i>American College of Rheumatology Pediatric</i> 30 (ACRpedi 30), definiowany jako spełnienie jednocześnie 3 poniższych warunków: - odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACRpedi 30 (co najmniej 30% poprawa w 3 spośród 6 kryteriów, a pogorszenie o >30% nie może dotyczyć więcej niż 1 kryterium); - ustąpienie gorączki związanej z chorobą (temperatura ciała <38°C w ciągu ostatnich 8 dni), - obniżenie o 50% względem wartości wyjściowych lub normalizacja zarówno stężenia białka CRP jak i wartości ESR (OB).
	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 50/70/100
	Ocena wyników (poprawy) dla poszczególnych komponentów uwzględnianych w czasie oceny odpowiedzi na leczenie wg ACRpedi tj. CRP, ESR, SAA, liczba zajętych stawów, liczba stawów z ograniczeniem ruchomości, ocena wpływu choroby na codzienne życie w kwestionariuszu CHAQ, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza/pacjenta/opiekuna, ocena nasilenia bólu w skali VAS
	Odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby
	Odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą
	Ocena poziomu ferrytyny
	Analiza ekspresji genów i analiza poziomu cytokin prozapalnych
	Ocena poziomu przeciwciał skierowanych przeciwko 5 serotypom pneumokoków po szczepieniu
	Ocena dawki stosowanych GKS
	Profil bezpieczeństwa – utrata z badania, utrata z powodu zdarzeń niepożądanych, częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i poszczególnych, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych
Metodyka oceny punktów końcowych	W badaniu wyniki przedstawiono w populacji ITT, tj. odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów
Przyjęta wielkość próby i sposób raportowania wyników dla punktów końcowych	W badaniu założono 60% różnicę w odsetku pacjentów z poprawą pomiędzy grupą badaną a kontrolną, gdy jednocześnie nie więcej niż 10% pacjentów w grupie kontrolnej uzyska poprawę. <u>Metody statystyczne stosowane w badaniu do porównania wyników dla grupy badanej i kontrolnej</u> : - dla głównego punktu końcowego – dwukierunkowy dokładny test Fishera, - dla danych jakościowych i ilościowych odpowiednio test Wilcoxa i test dokładny Fishera. Nie przedstawiono sposobu postępowania z utraconymi danymi.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w badaniu ANAJIS [1]-[2] przedstawiono dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów (analiza ITT): 12 z grupy badanej i 12 z grupy kontrolnej. W fazie randomizowanej, trwającej 1 miesiąc 2 pacjentów (16,7%) z grupy kontrolnej przerwało leczenie w 5 i 11 dniu i nie ukończyło badania, z powodu zdarzeń niepożądanych tj. bólu w miejscu iniekcji [1].

Randomizowana faza badania ANAJIS

Odpowiedź na leczenie

Główny punkt końcowy badania stanowił odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie definiowaną zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami *American College of Rheumatology Pediatric* 30 (ACRpedi 30), tj. jako spełnienie jednocześnie 3 poniższych warunków:

- odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACRpedi 30 (co najmniej 30% poprawa w 3 spośród 6 kryteriów, a pogorszenie o >30% nie może dotyczyć więcej niż 1 kryterium);
- ustąpienie gorączki związanej z chorobą (temperatura ciała <38°C w ciągu ostatnich 8 dni),
- obniżenie o 50% względem wartości wyjściowych lub normalizacja zarówno stężenia białka CRP jak i wartości ESR (OB).

Dodatkowo oceniano również odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 50/70/100, a także wyniki dla poszczególnych komponentów uwzględnianych w czasie oceny odpowiedzi na leczenie wg ACRpedi tj. CRP, ESR, SAA, liczbę zajętych stawów, liczbę stawów z ograniczeniem ruchomości, ocenę wpływu MIZS na codzienne życie w kwestionariuszu CHAQ (wyższy wynik oznacza większy wpływ choroby na codzienne życie), ogólną aktywność i nasilenie bólu w skali VAS (wyższy wynik oznacza większą aktywność choroby lub nasilenia bólu) [1].

Tabela 4. Skuteczność kliniczna anakinry w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z uMIZS – pacjenci z odpowiedzią na leczenie (parametry dychotomiczne), w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc (analiza ITT) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Anakinra N=12	Grupa kontrolna placebo N=12	RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie wg zmodyfikowanych kryteriów ACRpedi 30, n (%) [główny punkt końcowy]	8 (67%)	1 (8%)	8 [1,70; 46,08]	<0,05* 0,003^	2 [2; 5]
Układowa odpowiedź na leczenie ^a , n (%)	8 (67%)	1 (8%)	8 [1,70; 46,08]	<0,05* 0,003^	2 [2; 5]
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACRpedi 30, n (%)	11 (92%)	7 (58%)	1,57 [0,98; 2,91]	>0,05* 0,059^	-
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACRpedi 30 i brak gorączki ^b , n (%)	11 (92%)	6 (50%)	1,83 [1,09; 3,66]	<0,05* 0,025^	3 [2; 21]
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACRpedi 30 i brak gorączki oraz stężenie CRP <15 mg/l ^c , n (%)	10 (83%)	3 (25%)	3,33 [1,42; 9,57]	<0,05* 0,004^	2 [2; 6]
Odpowiedź na leczenie wg zmodyfikowanych kryteriów ACRpedi 50, n (%)	7 (58%)	0 (0%)	Peto OR=14,97 [2,67; 83,87]	<0,05* 0,005^	2 [2; 4]
Odpowiedź na leczenie wg zmodyfikowanych kryteriów ACRpedi 70, n (%)	5 (42%)	0 (0%)	Peto OR=11,26 [1,64; 77,46]	<0,05 0,038^	3 [2; 9]
Odpowiedź na leczenie wg zmodyfikowanych kryteriów ACRpedi 100, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	1^	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej, ^wartości podane w publikacji referencyjnej (obliczone testem Chi²).

- a) ustąpienie gorączki związanej z chorobą (temperatura ciała $<38^{\circ}\text{C}$ przez ponad 7 ostatnich dni i obniżenie o 50% względem wartości wyjściowych lub normalizacja zarówno stężenia białka CRP jak i wartości ESR;
- b) ustąpienie gorączki związanej z chorobą (temperatura ciała $<38^{\circ}\text{C}$ przez ponad 7 ostatnich dni i odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACRpedi 30, względem stanu wyjściowego;
- c) ustąpienie gorączki związanej z chorobą (temperatura ciała $<38^{\circ}\text{C}$ przez ponad 7 ostatnich dni i odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACRpedi 30, względem stanu wyjściowego a także jednoczesne obniżenie stężenia CRP $<15\text{ mg/l}$, podobnie jak zostało przyjęte w badaniu dla inhibitora IL-6 tocilizumabu.

Przeprowadzona analiza (zarówno przez Autorów Analizy jak i w publikacji referencyjnej) wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z uMIZS anakinry w dawce 2 mg/kg/dobę (max. 100 mg/dobę) w porównaniu z placebo, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania:**

- **odpowiedzi na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 30, co oznacza, że w badaniu osiągnięto główny punkt końcowy (główny cel badania);**
- układowej odpowiedzi na leczenie;
- odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACRpedi 30 i jednoczesnym brakiem gorączki;
- odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACRpedi 30 i jednoczesnym brakiem gorączki oraz stężeniem CRP $<15\text{ mg/l}$;
- odpowiedzi na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 50;
- odpowiedzi na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 70;

w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc.

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie w populacji pacjentów z uMIZS anakinry w dawce 2 mg/kg/dobę (max. 100 mg/dobę) w porównaniu z placebo spowoduje, że 1 pacjent na:

- 2 uzyska odpowiedź na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 30;
- 2 uzyska układową odpowiedź na leczenie;
- 3 uzyska odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACRpedi 30 z jednoczesnym brakiem gorączki;
- 2 uzyska odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACRpedi 30 z jednoczesnym brakiem gorączki oraz stężeniem CRP $<15\text{ mg/l}$;
- 2 uzyska odpowiedź na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 50;
- 3 uzyska odpowiedź na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 70;

w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc.

Przeprowadzona analiza (zarówno przez Autorów Analizy jak i w publikacji referencyjnej) wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z uMIZS anakinry w dawce 2 mg/kg/dobę (max. 100 mg/dobę) w porównaniu z placebo, **wiąże się brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania:**

- odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACRpedi 30;

- odpowiedzi na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 100; w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc.

Jedyny pacjent z grupy kontrolnej, który uzyskał odpowiedź na leczenie wg zmodyfikowanych kryteriów ACRpedi 30 miał wyraźne zaostrzenie objawów choroby w momencie randomizacji ale przerwał terapię przed upływem miesiąca z powodu bólu w miejscu iniekcji [1].

Tabela 5. Skuteczność kliniczna anakinry w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z uMIZS – pacjenci z odpowiedzią na leczenie (parametry ciągłe), w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc (analiza ITT) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Anakinra N=12	Grupa kontrolna placebo N=12	Wartość p [^]
Zmiana stężenia CRP, średnia (%) [#]	-71%	-16%	0,001
Zmiana ESR, średnia (%) [#]	-64%	-18%	0,002
Zmiana stężenia SAA, średnia (%) [#]	-70%	-2%	<0,001
Zmiana liczby stawów z aktywnym procesem chorobowym, średnia (%) [#]	-46%	-18%	0,040
Zmiana liczby stawów z ograniczoną ruchomością, średnia (%) [#]	-36%	-20%	0,148
Zmiana wpływu choroby na codzienne życie w kwestionariuszu CHAQ, średnia (%) [#]	-37%	-9%	0,236
Ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza w skali VAS, średnia (%) [#]	-63%	-20%	0,002
Ogólna ocena samopoczucia dziecka dokonana przez rodzica/pacjenta w skali VAS, średnia (%) [#]	-36%	-23%	0,544
Ogólna ocena nasilenia bólu odczuwanego przez dziecko dokonana przez rodzica/pacjenta w skali VAS, średnia (%) [#]	-29%	-21%	0,219

[#]Średnia % zmiana od momentu randomizacji do końca fazy RCT; [^]wartości podane w publikacji referencyjnej, obliczone testem Mann-Whitney.

Przeprowadzona w publikacji referencyjnej analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z uMIZS anakinry w dawce 2 mg/kg/dobę (max. 100 mg/dobę) w porównaniu z placebo, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większym** obniżeniem względem wartości wyjściowych:

- stężenia białka CRP;
- parametru ESR w czasie 1 godziny;
- stężenia SAA;
- liczby stawów z aktywnym procesem zapalnym;
- ogólnej oceny aktywności choroby przeprowadzonej przez lekarza w skali VAS;

w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc.

Przeprowadzona w publikacji referencyjnej analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z uMIZS anakinry w dawce 2 mg/kg/dobę (max. 100 mg/dobę) w porównaniu z placebo, **wiąże się z**

brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie obniżenia względem wartości wyjściowych:

- liczby stawów z ograniczoną ruchomością;
- oceny wpływu aktywności choroby na codzienne funkcjonowanie pacjenta w kwestionariuszu CHAQ;
- ogólnej oceny samopoczucia (stanu) dziecka przeprowadzonej przez rodzica/pacjenta w skali VAS;
- ogólnej oceny odczuwanego przez dziecko bólu przeprowadzonej przez rodzica/pacjenta w skali VAS;

w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc.

Niemniej jednak w przypadku wszystkich powyższych parametrów, odnotowano % większą poprawę w wyniku stosowania anakinry, w porównaniu z placebo.

Analiza jednoczynnikowa mająca na celu sprawdzenie, czy jakakolwiek zmienna towarzysząca może być powiązana z odpowiedzią na leczenie pod koniec fazy RCT nie wykazała żadnego związku. Analiza wieloczynnikowa nie została przeprowadzona z uwagi na ograniczoną liczbę pacjentów w badaniu [1].

Analiza profilu ekspresji genów

W celu oceny profilu ekspresji genów pobrano próbki krwi do probówek Tempus (ABI, Forest City, California, USA) w momencie randomizacji, po zakończeniu fazy RCT i po 6 miesiącach fazy przedłużonej zarówno od leczonych pacjentów jak i dopasowanych pod względem wieku i płci zdrowych osób [1].

W analizach uwzględniono próbki od 21 pacjentów, ponieważ krew od dwóch pacjentów nie została prawidłowo pobrana, a u jednego pacjenta ostatecznie zdiagnozowano chorobę Leśniowskiego-Crohna.

Analizy krwi od 21 pacjentów z uMIZS i 21 zdrowych osób w momencie randomizacji wykazała różnicową ekspresję 986 transkryptów. Wśród nich zaobserwowano zwiększoną ekspresję transkryptów kodujących białka biorące udział w aktywacji wrodzonej odporności, w tym (1) elementy sygnalizacyjne receptorów IL-1, IL-18 i Toll-podobnych (IL-1R2, IL-18RAP, IRAK3, TLR5, PGLYRP1), (2) inflamasomy (CARD12 / IPAF) i (3) związane z ochroną antybakteryjną/zapaleniem (DEFA1, BPI, MPO ELA2, CD163 i kilka z rodziny S100). Obserwowano obniżenie ekspresji transkryptów kodujących białka uczestniczące w prezentacji antygenów, linii limfocytów i sygnalizację, a także przetwarzanie / splicing RNA i modyfikacje DNA. Transkrypty cytokin kodujące IL-1 β i IL-6 nie ulegały ekspresji różnicowej, ale występowała nadekspresja onkostatyny (OSM) i supresora sygnalizacji cytokiny 3 (SOCS3) [1].

Po miesiącu terapii, 522 transkryptów u pacjentów leczonych anakinrą uległo istotnej zmianie, czego nie wykazano w grupie kontrolnej, otrzymującej placebo. Stwierdzono znacznie zwiększenie ekspresji receptora purynergicznego P2RX7, bramkowanego ATP kanału jonowego zaangażowanego w

przetwarzanie i wydzielanie IL-1 β , genów HLA klasy II, aktywatora proteasomu PSME2 i transkryptów zaangażowanych w sygnalizację interferonu (SOCS1, STAT1 i STAT2). IL-1B należał do transkryptów o najbardziej obniżonej ekspresji [1].

Ostatnio opisany algorytm analizy, umożliwiający porównanie ekspresji 28 grup genów (modułów) transkrypcyjnie skoordynowanych u pacjentów i kontroli zastosowano do analizy profili ekspresji z krwi. W momencie randomizacji pacjenci z obu grup wykazywali dość jednorodne wzorce ekspresji modułów, ze znacznym wzrostem odporności wrodzonej i brakiem ekspresji modułów odporności adaptacyjnej. Moduły obejmujące transkrypty związane z linią szpikową (M1.5 i M2.6), neutrofili (M2.2) i zapaleniem (M3.2 i 3.3) były regulowane w górę. Moduły związane z erytrocytami (M2.3) i płytkami krwi (M1.2) również wykazywały zwiększoną ekspresję. Z kolei moduły zawierające transkrypty związane z linią limfoidalną/komórkami T (M2.8 i M3.8), komórkami B (M1.3), komórkami T (M1.4) i komórkami cytotoksycznymi (M2.1) ulegały obniżonej ekspresji. W momencie rozpoczęcia fazy przedłużonej badania zostało skorygowanych kilka zmian modułowych u pacjentów leczonych anakinrą, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie. Z chorych bez odpowiedzi na leczenie, u jednego pacjenta zdiagnozowano później chorobę Leśniowskiego-Crohna, a krew od innego pacjenta nie została prawidłowo pobrana; dwaj pozostali pacjenci nie wykazywali zaburzeń regulacji modułów na początku i pozostali stan ten utrzymał się do momentu rozpoczęcia przedłużonej fazy badania. Zaburzenia w ekspresji modułów, które uległy poprawie w przypadku pacjentów z odpowiedzią na leczenie obejmowały moduły transkryptów płytek krwi (M1.2), komórek cytotoksycznych (M2.1) i erytropoezy (M2.3). Zaobserwowano ponadto skoordynowane zwiększenie ekspresji indukowanych transkryptów IFN typu I (M3.1) w grupie leczonej anakinrą, ale nie w grupie otrzymującej placebo [1].

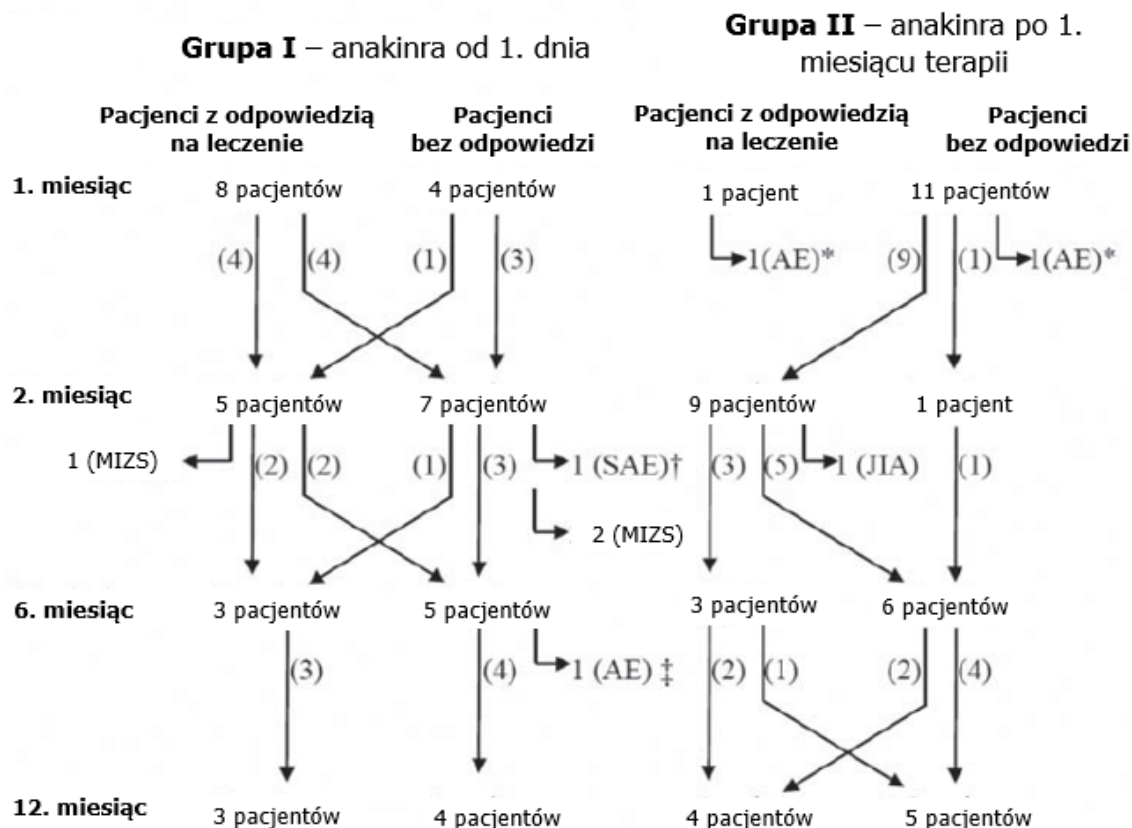
Otwarta faza badania ANAJIS

Spośród 24 zrandomizowanych pacjentów, 22 kontynuowało terapię w otwartej fazie przedłużonej przez 11 miesięcy, w tym:

- 12 leczonych w fazie RCT anakinrą (grupa I);
- 10 stosujących w fazie RCT placebo (grupa II) [1].

Odpowiedź na leczenie

Na poniższym schemacie przedstawiono pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w poszczególnych punktach czasowych badania.



Rysunek 1. Dyspozycja pacjentów z otwartej fazy badania ANAJIS wraz z podziałem na osoby, które uzyskały odpowiedź na leczenie bądź nie. AE – zdarzenie niepożądane, SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane. *Dwóch pacjentów z grupy kontrolnej przerwało terapię w fazie RCT z powodu bólu podczas iniekcji; + Objawy prowadzące do zdiagnozowania choroby Leśnowskiego-Crohna krótko po 2 miesiącu badania; ++ Wzrost poziomu enzymów wątrobowych (transaminaz) ponad 5-krotnie powyżej górnej granicy normy w 6 miesiącu [1].

Spośród 10 pacjentów, którym zmieniono terapię z placebo na anakinrę, 9 uzyskało odpowiedź na leczenie w 2 miesiącu badania. Analiza farmakokinetyki wykazała trend w kierunku niższych stężeń anakinry w miesiącu 2. i 6. U pacjentów o niższej masie ciała i tych, którzy utracili odpowiedź na leczenie anakinrą po 1 miesiącu: resztkowe stężenie anakinry $45,5 \pm 51$ ng/ml [zakres: 20-122] vs $136,5 \pm 106$ mg/ml [zakres: 20-353] u pacjentów z odpowiedzią na leczenie, jednakże różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej [1].

Ocenę skuteczności anakinry w zakresie poszczególnych komponentów branych pod uwagę w trakcie oceny odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabeli 6. W porównaniu z wartościami wyjściowymi, w wyniku terapii anakinrą, pod koniec otwartej fazy przedłużonej (12 miesięcy badania) zaobserwowano liczbową redukcję (nie przeprowadzono formalnych obliczeń statystycznych) średniej liczby stawów z objętych procesem zapalnym, stawów o ograniczonej ruchomości, nasilenia choroby w ocenie lekarza a także poprawę ogólnego samopoczucia dziecka w ocenie rodziców, ograniczenie bólu czy wpływu

choroby na codzienne życie w kwestionariuszu CHAQ, zarówno w grupie leczonej od początku anakinrą, jak i w grupie, w której rozpoczęto stosowanie analizowanej interwencji w fazie otwartej. Obniżeniu uległy również markery stanu zapalnego, takie jak ESR, poziom CRP, SAA czy średnia liczba leukocytów [1].

Dawkowanie kortykosteroidów stosowanych jednocześnie z anakinrą

Dawka prednizonu(lo)nu została zmniejszona po pierwszej wizycie w ramach fazy przedłużonej badania, zgodnie z protokołem badania, u wszystkich pacjentów z odpowiedzią na leczenie, którzy kontynuowali udział w badaniu (tj. u ośmiu pacjentów, wszyscy z grupy 1) oraz u siedmiu innych pacjentów (tj. czterech pacjentów z grupy 1 oraz trzech pacjentów z grupy 2), którzy wykazali pewną poprawę (decyzją lekarza oceniającego). Trzech pacjentów z odpowiedzią na leczenie z grupy 1, którym obniżono dawkę kortykosteroidów nie utrzymało odpowiedzi na leczenie w 2. miesiącu terapii. Dawkę kortykosteroidów utrzymywano następnie na stałym poziomie lub zmniejszano zgodnie z protokołem badania przy każdej wizycie (Tabela 6) [1].

Ogólnie 17 pacjentów kontynuowało udział w badaniu do 6 miesiąca, a mediana dawki stosowanych glikokortykosteroidów – prednizo(lo)nu wynosiła 0,18 mg/kg (mediana 0,16; zakres 0-0,58). W przypadku 6 chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, dzienna dawka prednizo(lo)nu wynosiła <10 mg lub 0,3 mg/kg, podczas gdy w momencie rekrutacji do badania stosowali oni te leki w średniej dawce $0,51 \pm 0,32$ mg/kg. Pacjenci ci uzyskali odpowiedź na leczenie anakinrą po 1 miesiącu terapii i uzyskali poprawę ACR 50 lub ACR 70.

Do 12 miesiąca, terapię kontynuowało 16 pacjentów, spośród których 7 uzyskało odpowiedź na leczenie, 6 zaprzestało stosowania kortykosteroidów, a u 5 choroba była nieaktywna [1].

Analiza profilu ekspresji genów

Ekspresja ponad 500 transkryptów uległa znacznej zmianie u 6 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie anakinrą w 6 miesiącu terapii. Analiza modułowa tych pacjentów ($n = 6$) wykazała normalizację 11/13 zaburzeń w modułach, podczas gdy osoby nieodpowiadające nadal wykazywały zmienioną ekspresję 12 z nich. Co ciekawe, nadekspresję genów indukowanych IFN typu I (moduł 3.1) zaobserwowano w każdej grupie po rozpoczęciu leczenia anakinrą (zarówno po zakończeniu fazy RCT, jak i w 6 miesiącu terapii) niezależnie od odpowiedzi klinicznej. Aby potwierdzić poprawność danych transkrypcyjnych, zmierzono poziomy dwóch białek indukowanych INF (IP10 i TRAIL) i stwierdzono, że ich poziom w surowicy znacznie wzrósł w przypadku pacjentów leczonych anakinrą w 6 miesiącu terapii. W związku z tym ekspresja SOCS3, która może wyjaśnić regulację krzyżową IL-1 β i IFN typu I, została zmniejszona u większości pacjentów w 6 miesiącu terapii [1].

Tabela 6. Skuteczność kliniczna anakinry w porównaniu w populacji pacjentów z uMIZS – parametry kliniczne i biologiczne w momencie randomizacji (D1), na poszczególnych wizytach (M1 – koniec fazy RCT i początek fazy przedłużonej; M2, M3 i M6 – miesiące 2, 3 i 6 w fazie przedłużonej) i w momencie zakończenia otwartej fazy przedłużonej (M12) [1].

Punkt końcowy	Grupa 1 (anakinra od początku badania)						Grupa 2 (anakinra tylko w fazie otwartej)					
Wizyta	D1	M1	M2	M3	M6	M12	D1	M1	M2	M3	M6	M12
Liczba pacjentów w badaniu	12	12	12	11	8	7	12	12	10	10	9	9
Gorączka (liczba pacjentów)	4	0	2	2	1	0	5	3	0	0	1	2
Stawy objęte stanem zapalnym, średnia	16	2,5	1	1	0	1	16	7	3	3	0	0
Stawy z ograniczoną ruchomością, średnia	16	3	6,5	1,5	3,5	2	17	9,5	5	4	2	2
Ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza w skali VAS, średnia	63	14	15	15,5	5,5	7	57	40	14	4	4	7
Ogólna ocena samopoczucia dziecka dokonana przez rodzica/pacjenta w skali VAS, średnia	50	29,5	21,5	20,5	11,5	14	55	50	16	21	10	7
Ogólna ocena nasilenia bólu odczuwanego przez dziecko dokonana przez rodzica w skali VAS, średnia	50	21	18,5	20	10	9	53	50	17	12	6	9
Wpływ choroby na codzienne życie w kwestionariuszu CHAQ, średnia	1,67	1	0,88	0,69	0,44	0,50	1,44	1,25	0,94	0,44	0,38	0,50
ESR w pierwszej godzinie, średnia [mm/godz.]	44	9	17	18	13	17	75	39	12	21	27	17
Poziom CRP, średnia [mg/l]	66	6	16	24	23	10	50	63	6	12	9	14
Poziom SAA, średnia	366	43	70	-	98	-	367	397	11	-	72	-
Liczba leukocytów, średnia [$\times 10^9/l$]	13,5	10,4	9,5	9,4	8,1	8,1	13,9	13,4	10,8	9,4	8,1	7,7
Neutrofile, średnia (%)	67	59	60	62	53	46	69	64	52	54	50	55

5.1. Analiza efektywności klinicznej anakinry w subpopulacji pacjentów z układową postacią młodzieńczego, idiopatycznego zapalenia stawów, z aktywną chorobą pomimo stosowania wcześniejszych terapii – badania RCT.



Punkt końcowy	Grupa 1 (anakinra od początku badania)						Grupa 2 (anakinra tylko w fazie otwartej)					
Wizyta	D1	M1	M2	M3	M6	M12	D1	M1	M2	M3	M6	M12
Stężenie hemoglobiny, średnia [g/l]	107	111	116	113	112	116	103	97	118	114	112	115
Liczba płytek krwi, średnia [$\times 10^9/l$]	499	392	395	393	371	407	581	566	489	509	460	400
Dzienna dawka perdnizo(lo)nu, średnia [mg]	14,2	14,2	9,5	8,0	3,7	2,9	12,1	12,1	11,8	8,0	3,0	2,4
Dzienna dawka perdnizo(lo)nu, średnia [mg/kg]	0,52	0,52	0,35	0,30	0,14	0,13	0,65	0,65	0,64	0,48	0,20	0,16

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ANAKINRY W PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU PACJENTÓW Z AKTYWNĄ uMIZS POMIMO STOSOWANIA WCZEŚNIEJSZYCH TERAPII – BADANIE ANAJIS

Dane z zakresu bezpieczeństwa w randomizowanej fazie badania ANAJIS [1] przedstawiono w przeliczeniu na pacjento-lata, tj. 12 pacjentów w każdej z grup (badanej i kontrolnej) było obserwowanych przez 1 miesiąc w sposób podwójnie zaślepiiony, 22 pacjentów było eksponowanych na przydzielone terapie przez łącznie 182 miesiące w czasie owartej, przedłużonej fazy badania. Z uwagi na sposób przedstawienia danych tzn. liczbę zdarzeń w przeliczeniu na pacjento-lata, a nie jako liczbę/odsetek pacjentów z danym zdarzeniem nieożądany, dla większości punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa nie było możliwe obliczenie parametru RR/Peto OR [95% CI].

Faza RCT badania ANAJIS

Tabela 7. Bezpieczeństwo stosowania anakinry w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z uMIZS – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc (analiza ITT) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Anakinra N=12	Grupa kontrolna Placebo N=12	Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)*	0 (0%)	2 (16,7%)	Peto OR=0,12 [0,01; 2,10]	>0,05	-
Liczba pacjentów [pacjento-lata]	12 [1]	12 [1]	-	-	-
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane^, n [/pacjento-lata]	14 [14]	13 [13]	-	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n [/pacjento-lata]	0 [0]	0 [0]	-	-	-
Ból związany z iniekcją, n [/pacjento-lata]	8 [8]	6 [6]	-	-	-
Rumień po iniekcji, n	3	1	-	-	-
Infekcje, n [/pacjento-lata]	2 [2]	2 [2]	-	-	-
Infekcje laryngologiczne, n	1	1	-	-	-
Zapalenie oskrzeli, n	0	0	-	-	-
Zapalenie żołądka i jelit, n	1	1	-	-	-
Infekcje skóry, n	0	0	-	-	-
Inne infekcje, n	0	0	-	-	-
Wymioty, ból brzucha, n	0	1	-	-	-

Punkt końcowy	Grupa badana Anakinra N=12	Grupa kontrolna Placebo N=12	Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Inne zdarzenia niepożądane n [/pacjento-lata]	0 [0]	2 [2]	-	-	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^aktywnej choroby/zaostrenia objawów choroby nie kwalifikowano jako zdarzenie niepożądane.

W czasie 1-miesięcznej fazy RCT w grupie badanej, leczonej anakinrą odnotowano łącznie 14 zdarzeń niepożądanych a w grupie kontrolnej, otrzymującej placebo – 13 zdarzeń niepożądanych. W żadnej z grup nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, a występowanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na pacjento-lata było zbliżone liczbowo w grupie badanej i kontrolnej.

Poziom przeciwciał przeciwko pneumokokom

Pacjenci, którzy wcześniej nie byli szczepieni, otrzymali w momencie randomizacji szczepionkę Pneumo23, przeciwko 5 serotypom pneumokoków. Po zakończeniu fazy RCT poziom przeciwciał po szczepieniu, skierowanych przeciwko otoczkowym polisacharydom pięciu serotypów pneumokoków nie różnił się znacząco pomiędzy grupą badaną stosującą anakinrę, a grupą kontrolną otrzymującą placebo. W grupie badanej 11 pacjentów odpowiednio zareagowało na wszystkie serotypy, a u jednego uzyskano normalną odpowiedź na trzy z pięciu serotypów [1].

Otwarta, przedłużona faza badania ANAJIS

Tabela 8. Bezpieczeństwo stosowania anakinry w populacji pacjentów z uMIZS – zdarzenia niepożądane, w czasie otwartej, przedłużonej fazy badania (do 12 miesiąca terapii) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Anakinra, N=22
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	2 (9,1%*)
Liczba pacjentów [pacjento-lata]	22 [15,17]
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane^, n [/pacjento-lata]	89 [5,71]
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n [/pacjento-lata]	5 [0,33]^
Ból związany z iniekcją, n [/pacjento-lata]	15 [0,99]
Rumień po iniekcji, n	6 [0,40]
Infekcje, n [/pacjento-lata]	44 [2,90]
Infekcje laryngologiczne, n	20
Zapalenie oskrzeli, n	8
Zapalenie żołądka i jelit, n	3

Punkt końcowy	Grupa badana Anakinra, N=22
Infekcje skóry, n	4
Inne infekcje, n	9 [#]
Wymioty, ból brzucha, n	9
Inne zdarzenia niepożądane n [/pacjento-lata]	10 [0,66]

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^infekcja u 4 pacjentów, złamanie kompresyjne kręgów u 1 pacjenta (pacjenci ci kontynuowali udział w badaniu), skórne oraz trawienne objawy prowadzące do diagnozy choroby Leśniowskiego-Crohna u 1 pacjenta; # *Varicella* (n = 3), kandydoza sromu (n = 2), izolowana gorączka (n = 2), atypowe zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych. Zakończone pomyślnie we wszystkich przypadkach, żaden pacjent nie został wycofany z badania

U sześciu pacjentów w czasie otwartej fazy badania wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Cztery infekcje i jedno złamanie kompresyjne kręgów zakończyły się pomyślnie i chorzy ci kontynuowali udział w badaniu. U jednego pacjenta zdiagnozowano chorobę Leśniowskiego-Crohna wkrótce po 2 miesiącu terapii i został on wycofany z badania. Chory ten początkowo należał do grupy 1, i nie uzyskał odpowiedzi na leczenie anakinrą w momencie zakończenia fazy randomizowanej, jednak niewielka poprawa skłoniła lekarza prowadzącego do zmniejszenia dawki prednizonu na tym etapie. Inne notowane zdarzenia niepożądane obejmowały głównie nieciężkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia i częste infekcje. Jeden pacjent przerwał stosowanie anakinry z powodu nagłego wzrostu aktywności aminotransferaz w surowicy w 6. miesiącu terapii [1].

Poziom przeciwciał przeciwko pneumokokom

W 12 miesiącu (tj. w momencie zakończenia przedłużonej fazy badania), spośród 12 przebadanych pacjentów, u wszystkich odnotowano odpowiedni poziom przeciwciał przeciwko pneumokokom [1].

5.1.3. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W PORÓWNANIU DO PLACEBO W LECZENIU PACJENTÓW Z AKTYWNĄ uMIZS POMIMO STOSOWANIA GKS I DMARD – BADANIE Ilowite

Badanie Ilowite i wsp. 2009 [118]-[120] zostało przeprowadzone w populacji pacjentów w wieku 2-17 lat, z młodzieńczym, reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym z aktywnymi objawami pomimo terapii metotreksatem, niezależnie od objawów występujących w początkowym okresie choroby, stąd finalnie w badaniu uczestniczył niewielki odsetek pacjentów z młodzieńczym zapaleniem stawów o początku układowym. Wymagane było stosowanie stabilnych dawek metotreksatu przez 6 tygodni przed włączeniem do badania.

Badanie składało się z trzech etapów:

- 12 tygodniowej fazy otwartej (*run-in*), N=86 (w tym 17% pacjentów z zapaleniem stawów o początku układowym) w trakcie której stosowano anakinrę w dawce 1 mg/kg/1xdobę, podskórnie (maksymalnie 100 mg/1xdobę);
- 16 tygodniowej, zaślepionej fazy RCT z udziałem pacjentów (N=50, w tym 22% z zapaleniem stawów o początku układowym), którzy uzyskali odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR30 w fazie run-in i zostali przydzieleni do grupy badanej (N=25) stosującej anakinrę w dawce 1 mg/kg/dobę, podskórnie (maksymalnie 100 mg/dobę) lub placebo (N=25);
- 12 miesięcznej, otwartej fazy przedłużonej, w której pacjenci (N=44; w tym 23% z zapaleniem stawów o początku układowym) mogli kontynuować stosowanie anakinry w dawce 1 mg/kg/dobę, podskórnie (maksymalnie 100 mg/dobę).

Pacjenci równocześnie z anakinrą mogli kontynuować stosowanie stabilnych dawek NLPZ, doustnych GKS (≤ 10 mg/dobę lub 0,2 mg/kg/dobę prednizonu) i DMARDs (tylko metotreksat, minimalna dawka 10 mg/m²/tydzień; maksymalna dawka 40 mg/tydzień). W badaniu wyniki przedstawiono w populacji mITT, tj. odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonej terapii.

Ogółem 7 (8,1%) chorych nie ukończyło fazy run-in (4 z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 wycofało zgodę na udział w badaniu), a 27 (31,4%) nie uzyskało odpowiedzi na leczenie i nie kontynuowało terapii w fazie RCT. W fazie RCT w grupie badanej badania nie ukończyło 6 (24%) pacjentów, w tym 4 z powodu zaostrzenia objawów choroby, natomiast w grupie kontrolnej badania nie ukończyło 13 (52%) pacjentów z badania; w tym 10 z powodu zaostrzenia objawów choroby.

Otwartej fazy przedłużonej nie ukończyło 15 pacjentów (34,1%), w tym większość z powodów innych niż zdarzenie niepożądane (w tym 3 wycofało zgodę na udział w badaniu, 2 z powodu decyzji administracyjnej, a 2 zostało utraconych z okresu obserwacji).

Do badania planowano zrekrutować 204 pacjentów, jednakże było to niemożliwe, z uwagi na niskie zainteresowanie uczestnictwem w badaniu spowodowane dostępnością skutecznych terapii lekami anty-TNF-alfa oraz chęcią rodziców/opiekunów pacjentów do uniknięcia codziennych iniekcji leku. W związku z czym jako główny cel badania obrano ocenę bezpieczeństwa terapii anakinrą, a docelową wielkość próby oszacowano na 50 chorych, co udało się spełnić w fazie RCT.

W niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie wyniki z zakresu skuteczności anakinry z badania Ilowite wyodrębnione dla podgrupy chorych z młodzieńczym zapaleniem stawów o początku układowym.

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie definiowano jako poprawę o $\geq 30\%$ w 3 z 6 podstawowych kryteriów ACR (ang. *American College of Rheumatology's JRA Core Set Criteria*), przy jednoczesnym poroższeniu o $\geq 30\%$ maksymalnie jednego z pozostałych kryteriów.

W czasie 12-tygodniowej fazy run-in 73% (11/15) pacjentów z młodzieńczym zapaleniem stawów o początku układowym uzyskało odpowiedź na leczenie, w porównaniu z 67% z chorobą o początku nielicznostawowym i 53% o początku wielostawowym.

Zaostrzenie choroby (główny punkt końcowy z zakresu skuteczności w fazie RCT)

Zaostrzenie choroby definiowano jako (1) $\geq 30\%$ pogorszenie w co najmniej 3 z 6 kategorii ACR JRA przy poprawie w ≤ 1 z pozostałych kategorii lub (2) pojawienie się co najmniej 2 stawów z aktywnym stanem chorobowym lub pogorszenie w co najmniej dwóch jednostkach (w oparciu o skalę 0-10) w ogólnej ocenie stanu pacjenta lub skali VAS.

W fazie RCT, w 28 tygodniu terapii 2/9 (22,2%) pacjentów z chorobą o początku układowym leczonych anakinrą w porównaniu z 1/2 (50%) chorych leczonych placebo doświadczyło zaostrzenia objawów choroby (ze względu na niską liczebność pacjentów w grupie kontrolnej odstąpiono od obliczania parametrów RR).

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W POŚREDNIM PORÓWNIANIU DO TOCILIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z AKTYWNĄ uMIZS POMIMO STOSOWANIA WCZEŚNIEJSZYCH TERAPII

Nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących stosowanie anakinry względem tocilizumabu, zarówno w populacji pacjentów z aktywnym uMIZS po niepowodzeniu GKS jak i DMARDs. W związku z tym, że zidentyfikowano badanie RCT o akronimie ANAJIS [1]-[2], bezpośrednio porównujące zastosowanie anakinry względem placebo w populacji pacjentów z aktywną chorobą pomimo terapii GSK (w którym większość pacjentów stosowała wcześniej również DMARDs, lek biologiczny - etanercept), rozważono przeprowadzenie porównania pośredniego z tocilizumabem przez wspólny komparator, tj. placebo. Badanie Ilowite i wsp. 2009 [118]-[120], ze względu na szczytkowe wyniki z zakresu skuteczności w podgrupie pacjentów z młodzieńczym zapaleniem stawów o początku układowym, zostało wykluczone z analizy możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego względem tocilizumabu. Z kolei badania NCT03265132 [31]-[35] nie wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego, z powodu: braku danych na temat wcześniej stosowanych terapii, stosowania dwóch dawek anakinry, szczytkowych danych odnoszących się do charakterystyki wyjściowej pacjentów w nim uczestniczących oraz przedstawienia wyników łącznie dla pacjentów z uMIZS i AOSD.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań dla tocilizumabu, potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego, w populacji pacjentów z uMIZS zidentyfikowano 2 badania RCT: Yokota i wsp. 2012 [276] oraz TENDER [3]-[5].

Porównanie metodyki powyższych badań RCT oraz ocenę możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przedstawiono w poniższej tabeli.

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 9. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa anakinry względem tocilizumabu, w populacji pacjentów z aktywnym uMIZS pomimo stosowania GKS (oraz DMARDs)*.

Badanie kliniczne	Badanie o akronimie ANAJIS [1]-[2]	Badanie Yokota i wsp. 2008 [276]	Badanie o akronimie TENDER [3]- [5]
Metodyka badania	Badanie eksperymentalne fazy II-III, randomizowane, podwójnie zaślepię, wieloośrodkowe (6 ośrodków we Francji), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> względem placebo).	Badanie eksperymentalne fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepię, wieloośrodkowe (8 szpitali uniwersyteckich w Japonii), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> względem placebo).	Badanie eksperymentalne fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepię, wieloośrodkowe (43 ośrodki), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> względem placebo).
Populacja/najważniejsze kryteria włączenia	Pacjenci z uMIZS i aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS (większość pacjentów stosowała również wcześniej DMARDs), N=24. <u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku 2-20 lat, z diagnozą uMIZS wg kryteriów ILAR z 2001 roku (wersja II), - czas trwania choroby dłuższy niż 6 miesięcy, - aktywne objawy systemowe (związane z chorobą gorączka i/lub poziom CRP >20 mg/l i/lub ESR po 1 godzinie >20) i istotna ogólna aktywność choroby w momencie randomizacji definiowana jako spełnienie co najmniej 3 z wymienionych kryteriów: (1) ogólna ocena aktywności choroby wg lekarza $\geq 20/100$, (2) ogólna ocena aktywności choroby i samopoczucia wg pacjenta/rodzica $\geq 20/100$; (3) wynik w kwestionariuszu CHAQ $\geq 0,375/3$, (4) ≥ 2 stawów z aktywnym stanem zapalnym, (5) ≥ 2 stawów z nieodwracalnym ograniczeniem ruchomości, (6) ESR ≥ 30, pomimo stosowania doustnego prednizonu lub prednizonu w dawce $\geq 0,3$ mg/kg lub 10 mg/dobę (w zależności, która z dawek była niższa)	Pacjenci z uMIZS i aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania konwencjonalnych terapii – GKS, DMARDs, leków biologicznych, N=43. <u>Najważniejsze kryteria włączenia</u> - pacjenci w wieku 2-19 lat, z diagnozą uMIZS wg kryteriów ILAR z 2001 roku (wersja II) postawioną przed szesnastym rokiem życia, oporną na konwencjonalne terapie; - zaprzestanie stosowania terapii dostawowymi GKS, metyloprednizolonem stosowanym pulsacyjnie, lekami immunosupresyjnymi i DMARDs (takimi jak metotreksat, cyklosporyna, sulfasalazyna, azatiopryna i cyklofosfamid) 2 tygodnie przed pierwszym podaniem tocilizumabu; dozwolone stosowanie stabilnych dawek GKS przez 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania; - aktywna choroba definiowana jako stężenie CRP ≥ 15 mg/l i nieodpowiednia odpowiedź na leczenie GKS (w dawce $\geq 0,2$ mg/kg prednizonu/kwiwalentu) przez ponad 3 miesiące.	Pacjenci z uMIZS i aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania NLPZ i GKS (większość pacjentów stosowała również wcześniej DMARDs), N=112. <u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku 2-17 lat, z diagnozą uMIZS wg kryteriów ILAR z 2001 roku (wersja II), - czas trwania choroby dłuższy niż 6 miesięcy i nieodpowiednia odpowiedź na terapię NLPZ i GKS, definiowana jako co najmniej 5 stawów z aktywnym stanem zapalnym lub co najmniej 2 stawów z aktywnym procesem zapalnym wraz z gorączką ($>38^{\circ}\text{C}$ przez ≥ 5 dni w czasie 14 dniowej fazy przesiewowej), - dozwolona terapia stabilnymi dawkami NLPZ, doustnymi GKS (w maksymalnej dawce 0,5 mg/kg/dobę, stanowiącej ekwiwalent prednizonu lub 30 mg/dobę, w zależności która z dawek była niższa, przez ≥ 2 tygodnie, w momencie włączenia do badania) i metotreksatem (≤ 20 mg/m² powierzchni ciała przez ≥ 8 tygodni przed włączeniem do badania).
Dawkowanie/okres leczenia i obserwacji	<u>Grupa badana:</u> anakinra w dawce 2 mg/kg/dobę; max. 100 mg/dobę, podskórną; N= 12. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=12. W czasie uczestnictwa w badaniu niedozwolone było stosowanie DMARDs oraz leków immunosupresyjnych. Pacjenci równocześnie z anakinrą mogli stosować NLPZ i GKS. Okres leczenia i obserwacji w fazie RCT: 1 miesiąc.	<u>Grupa badana:</u> tocilizumab w dawce 8 mg/kg/co 2 tygodnie w postaci wlewu dożylnego, N=20. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=23. Okres leczenia i obserwacji w fazie RCT: 12 tygodni (3 miesiące).	<u>Grupa badana:</u> tocilizumab w dawce 12 mg/kg w przypadku chorych o masie ciała <30 kg lub 8 mg/kg w przypadku chorych o masie ciała ≥ 30 kg, w postaci dożylnej co 2 tygodnie; N= 75. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=37. Pacjenci równocześnie z tocilizumabem mogli stosować stabilne dawki NLPZ, GKS i DMARDs (tylko metotreksat). Od 6 tygodnia badania możliwe było

Badanie kliniczne	Badanie o akronimie ANAJIS [1]-[2]	Badanie Yokota i wsp. 2008 [276]	Badanie o akronimie TENDER [3]- [5]
			stopniowe obniżanie dawki GKS. <u>Okres leczenia i obserwacji w fazie RCT: 12 tygodni (3 miesiące).</u>
Projekt badania [okres przed i po randomizacji]	Co najmniej miesiąc przed rozpoczęciem badania pacjenci nie mogli przyjmować dożylnych lub dostawowych GKS, leków immunosupresyjnych i DMARDs. Po 1-miesięcznej fazie RCT pacjenci mogli być leczeni anakinrą w 11-miesięcznej fazie otwartej.	Faza RCT poprzedzona była 6-tygodniową fazą wprowadzającą, w czasie której wszyscy pacjenci otrzymywali tocilizumab (3 infuzje dożylne co 2 tygodnie), a następnie do fazy RCT kontrolowanej placebo kwalifikowano osoby, które uzyskały odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR 30.	Leczenie stabilnymi dawkami NLPZ, doustnymi GKS (w maksymalnej dawce 0,5 mg równoważnika prednizonu na kg/dobę lub 30 mg/dobę, w zależności od tego, która z tych wartości była niższa, przez ≥ 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia) i metotreksatu (≤ 20 mg na m ² powierzchni ciała przez ≥ 8 tygodni przed wizytą początkową). Inne DMARDs i środki biologiczne nie były dozwolone. Po 12-tygodniowej fazie RCT pacjenci mogli być leczeni tocilizumabem w fazie otwartej (do 5 lat).
Oceniane punkty końcowe	- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami American College of Rheumatology Pediatric 30 (ACRpedi 30) - główny punkt końcowy, - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 50/70/100); - poprawa w zakresie poszczególnych komponentów uwzględnianych w czasie oceny odpowiedzi na leczenie (CRP, ESR, SAA, liczba zajętych stawów, liczba stawów z ograniczeniem ruchomości, ocena wpływu choroby na codzienne życie w kwestionariuszu CHAQ, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza/pacjenta/opiekuna, ocena nasilenia bólu), - odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby; - odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą, - ocena poziomu ferrytyny, - farmakokinetyka, - analiza ekspresji genów i analiza poziomu cytokin prozapalnych, - ocena poziomu przeciwciał skierowanych przeciwko 5 serotypom pneumokoków po szczepieniu, - ocena dawki stosowanych GKS, - ocena profilu bezpieczeństwa.	- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami American College of Rheumatology Pediatric 30 (ACRpedi 30) i CRP <5 mg/l- główny punkt końcowy, - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami ACRpedi 50/70; - poprawa w zakresie poszczególnych komponentów uwzględnianych w czasie oceny odpowiedzi na leczenie (CRP, ESR, liczba zajętych stawów, liczba stawów z ograniczeniem ruchomości, ocena wpływu choroby na codzienne życie w kwestionariuszu CHAQ, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza/pacjenta/opiekuna), - ocena profilu bezpieczeństwa.	- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami American College of Rheumatology Pediatric 30 (ACRpedi 30) i brakiem gorączki - główny punkt końcowy, - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 50/70/90); - poprawa w zakresie poszczególnych komponentów uwzględnianych w czasie oceny odpowiedzi na leczenie (CRP, ESR, liczba zajętych stawów, liczba stawów z ograniczeniem ruchomości, - ocena wpływu choroby na codzienne życie w kwestionariuszu CHAQ (w tym poszczególnych domen), - ocena zdrowia pacjenta przez rodzica w kwestionariuszu Child Health 13 Questionnaire-Parent Form-50; - ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza/pacjenta/opiekuna, ocena nasilenia bólu), - odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby; - odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą, - ocena poziomu ferrytyny, - farmakokinetyka, - ocena dawki stosowanych GKS, - ocena profilu bezpieczeństwa, - ocena wpływu terapii na rozwój (wzrost) i parametry laboratoryjne związane z rozwojem (wzrostem).

Badanie kliniczne	Badanie o akronimie ANAJIS [1]-[2]	Badanie Yokota i wsp. 2008 [276]	Badanie o akronimie TENDER [3]- [5]
Finalna ocena możliwości porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa z badaniem dla anakinry	-	Brak możliwości przeprowadzenie porównania pośredniego z badaniem ANAJIS [1]-[2], ze względu na istotne różnice w projektach badań: w badaniu Yokota 2008, faza RCT poprzedzona była 6-tygodniową fazą wprowadzającą, w czasie której wszyscy pacjenci otrzymywali tocilizumab (3 infuzje dożylnie co 2 tygodnie), a następnie do fazy RCT kontrolowanej placebo kwalifikowano osoby, które uzyskały odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR 30. Oznacza to, że w fazie randomizowanej pacjenci z badania Yokota 2008 rozpoczynali terapię od innego punktu niż w badaniu ANAJIS [1]-[2], w którym pacjenci nie stosowali wcześniej badanego leku (anakinra). Biorąc pod uwagę istotne różnice w projektach badań ANAJIS [1]-[2] oraz Yokota i wsp. 2008, wyniki porównania pośredniego z ich uwzględnieniem byłyby obciążone bardzo wysokim ryzykiem błędu.	Z uwagi na podobną metodologię, zbliżone kryteria włączenia/wykluczenia oraz definicję części punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, przeprowadzenie porównania pośredniego z badaniem ANAJIS [1]-[2] uznano za możliwe.

*w tabeli uwzględniono jedynie fazy RCT dla zidentyfikowanych badań; ACR 30 /50/70- kryteria odpowiedzi na leczenie według *American College of Rheumatology*, oznaczające poprawę objawów choroby o 30%/50%/70%; CHAQ – dziecięcy kwestionariusz oceny zdrowia *Childhood Health Assessment Questionnaire*; CRP – białko c-reaktywne; ESR – wskaźnik opadania erytrocytów; DMARDs – leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby; GKS – glikokortykosteroidy, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, RCT – randomizowane badanie kliniczne; SAA – surowiczy amyloid A; uMIZS - postać układowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Szczegółowa charakterystyka (ang. *critical appraisal*) badania RCT o akronimie TENDER [3]-[5] dla tocilizumabu, ostatecznie uwzględnionego w porównaniu z badaniem RCT dla anakinry znajduje się w Aneksie, w rozdz. 14.4.

Finalnie oceniono, że z uwagi na podobną metodykę, kryteria włączenia/wykluczenia, charakterystykę wyjściową i oceniane punkty końcowe jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego anakinry z tocilizumabem, z wykorzystaniem badań ANAJIS [1]-[2] i TENDER [3]-[5], z zastosowaniem placebo jak wspólnego komparatora.

Badania ANAJIS [1]-[2] i TENDER [3]-[5] były randomizowane, podwójnie zaślepione, przeprowadzone w układzie grup równoległych w populacji pacjentów z uMIZS, zdiagnozowanym na podstawie kryteriów ILAR z 2001 roku. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu:

- ANAJIS [1]-[2] uczestniczyli chorzy w wieku 2-20 lat, z aktywnymi układowymi objawami uMIZS pomimo stosowania doustnego prednizonu lub prednizolonu w dawce $\geq 0,3$ mg/kg lub 10 mg/dobę, aktywne objawy choroby definiowano jako związana z chorobą gorączka i/lub poziom CRP >20 mg/l i/lub ESR po 1 godzinie >20 oraz istotna ogólna aktywność choroby w momencie randomizacji definiowana jako spełnienie co najmniej 3 z wymienionych kryteriów: (1) ogólna ocena aktywności choroby wg lekarza $\geq 20/100$, (2) ogólna ocena aktywności choroby i samopoczucia wg pacjenta/rodzica $\geq 20/100$; (3) wynik w kwestionariuszu CHAQ $\geq 0,375/3$, (4) ≥ 2 stawów z aktywnym stanem zapalnym, (5) ≥ 2 stawów z nieodwracalnym ograniczeniem ruchomości, (6) ESR ≥ 30 ;
- TENDER [3]-[5] rekrutowano pacjentów w wieku 2-17 lat z nieodpowiednią odpowiedzią na terapię NLPZ i GKS, definiowaną jako co najmniej 5 stawów z aktywnym stanem zapalnym lub co najmniej 2 stawy z aktywnym procesem zapalnym wraz z gorączką ($>38^{\circ}\text{C}$ przez ≥ 5 dni w czasie 14 dniowej fazy przesiewowej).

Okres aktywnego leczenia badaniu ANAJIS [1]-[2] wynosił 1 miesiąc a w badaniu TENDER [3]-[5] 12 tygodni (3 miesiące); dawki stosowanych interwencji (anakinry, tocilizumabu) były zgodne z zalecanymi w Charakterystykach produktów leczniczych Kineret® [106] i RoActemra® [278].

Porównanie charakterystyki wyjściowej pacjentów finalnie zrekrutowanych do obu badań, pod względem najważniejszych cech demograficznych i przebiegu choroby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów z uMIZS zrekrutowanych do badań ANAJIS [1]-[2] i TENDER [3]-[5].

Cecha	Badanie o akronimie ANAJIS [1]-[2]	Badanie o akronimie TENDER [3]-[5]
Wiek, średnia (SD) [lata]	Grupa badana (anakinra): 9,5 (5,19) Grupa kontrolna (placebo): 7,5 (3,73)	Grupa badana (tocilizumab): 10,0 (4,6) Grupa kontrolna (placebo): 9,1 (4,4)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	Grupa badana (anakinra): 4,2 (3,33) Grupa kontrolna (placebo): 3,2 (1,95)	Grupa badana (tocilizumab): 5,2 (4,0) Grupa kontrolna (placebo): 5,1 (4,4)
Stawy z aktywnym procesem zapalnym, średnia (SD)	Grupa badana (anakinra): 16 (13,12) Grupa kontrolna (placebo): 16 (15,84)	Grupa badana (tocilizumab): 21,3 Grupa kontrolna (placebo): 16,9
Stawy z ograniczeniem pasywnej ruchomości, średnia (SD)	Grupa badana (anakinra): 16 (14,88) Grupa kontrolna (placebo): 17 (14,91)	Grupa badana (tocilizumab): 20,7 Grupa kontrolna (placebo): 17,9
Gorączka, n (%)	Grupa badana (anakinra): 4 (33,3%)	Grupa badana (tocilizumab): 41 (55%)

Cecha	Badanie o akronimie ANAJIS [1]-[2]	Badanie o akronimie TENDER [3]-[5]
	Grupa kontrolna (placebo): 5 (41,7%)	Grupa kontrolna (placebo): 24 (65%)
Ocena nasilenia choroby przez lekarza w skali VAS, średnia (SD)	Grupa badana (anakinra): 63 (20,57) Grupa kontrolna (placebo): 57 (29,74)	Grupa badana (tocilizumab): 69,6 Grupa kontrolna (placebo): 61,4
Ogólna ocena nasilenia choroby przez rodzica w skali VAS, średnia (SD)	Grupa badana (anakinra): 50 (24,39) Grupa kontrolna (placebo): 55 (25,89)	Grupa badana (tocilizumab): 60,3 Grupa kontrolna (placebo): 56,3
Ocena nasilenia bólu w skali VAS przez rodzica, średnia (SD)	Grupa badana (anakinra): 50 (25,73) Grupa kontrolna (placebo): 53 (25,89)	Grupa badana (tocilizumab): - Grupa kontrolna (placebo): -
Ocena jakości życia w kwestionariuszu CHAQ, średnia (SD)	Grupa badana (anakinra): 1,67 (0,845) Grupa kontrolna (placebo): 1,44 (0,625)	Grupa badana (tocilizumab): 1,7 Grupa kontrolna (placebo): 1,7
Osoby stosujące wcześniej GKS	100%	100%
Dzienna dawka GKS, średnia (SD) [mg/kg]	Grupa badana (anakinra): 0,52 (0,237) Grupa kontrolna (placebo): 0,66 (0,373)	Grupa badana (tocilizumab): 0,29 (0,18) Grupa kontrolna (placebo): 0,27 (0,17)
Wcześniejsza terapie DMARDs, n (%)	Grupa badana (anakinra): 8 (66,7%) Grupa kontrolna (placebo): 11 (91,7%)	Grupa badana (tocilizumab): 55 (73%) Grupa kontrolna (placebo): 25 (68%)
Wcześniejsze stosowanie leków biologicznych	Inhibitor TNFα – etanercept: Grupa badana (anakinra): 5 (41,7%) Grupa kontrolna (placebo): 8 (66,7%)	Lek biologiczny: Grupa badana (tocilizumab): 63 (84%) Grupa kontrolna (placebo): 29 (78%) Inhibitor IL1: Grupa badana (tocilizumab-b): 41 (55%) Grupa kontrolna (placebo): 13 (35%) Inhibitor TNFα: Grupa badana (tocilizumab): 55 (73%) Grupa kontrolna (placebo): 26 (70%)
Jednoczesne stosowanie DMARDs, n (%)	Grupa badana (anakinra): 0 Grupa kontrolna (placebo): 0	Grupa badana (tocilizumab): 52 (69%) Grupa kontrolna (placebo): 26 (70%)

Pomimo pewnych różnic w kryteriach włączenia (definicji aktywnej choroby), finalnie charakterystyki wyjściowe pacjentów zrekrutowanych do badań ANAJIS [1]-[2] i TENDER [3]-[5] były stosunkowo podobne pod względem cech demograficznych i nasilenia choroby; niemniej jednak chorzy uczestniczący w badaniu ANAJIS [1]-[2] stosowali wyższe dawki GKS bez jednoczesnego stosowania DMARDs, natomiast pacjenci z badania TENDER [3]-[5] przyjmowali niższe dawki GKS ale jednocześnie ponad połowa z nich była leczona DMARDs.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w badaniu:

- ANAJIS [1]-[2] przedstawiono dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów (analiza ITT): 12 z grupy badanej i 12 z grupy kontrolnej,
- TENDER [3]-[5] dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę zaplanowanego leczenia (analiza mITT): 75 pacjentów z grupy badanej i 37 z grupy kontrolnej (w praktyce odpowiadało to populacji ITT).

Wyniki porównania pośredniego należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze liczne ograniczenia, opisane szczegółowo w rozdziale 9.

Wykresy przedstawiające wyniki porównań pośrednich przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 14.9.

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W POŚREDNIM PORÓWNIANIU DO TOCILIZUMABU, W LECZENIU PACJENTÓW Z AKTYWNĄ uMIZS POMIMO STOSOWANIA WCZEŚNIEJSZYCH TERAPII

Odpowiedź na leczenie

W badaniu ANAJIS [1]-[2] odpowiedź na leczenie (główny punkt końcowy) definiowano zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 30 (odpowiedź na leczenie wg ACRpedi 30 i jednocześnie brak gorączki i obniżenie o 50% względem wartości wyjściowych lub normalizacja zarówno stężenia białka CRP jak i wartości ESR), z kolei w badaniu TENDER [3]-[5] jako spełnienie kryteriów ACRpedi 30 z jednoczesnym brakiem gorączki (za gorączkę uznawano, jeżeli w poprzedzającym tygodniu, jeden lub więcej pomiarów wykonywanych dwa razy dziennie wynosił 37,5°C lub więcej lub w przypadku, gdy brakowało pomiarów temperatury w ciągu 4 lub więcej dni).

Tabela 11. Skuteczność kliniczna anakinry w porównaniu pośrednim z tocilizumabem (poprzez placebo) w populacji pacjentów z uMIZS – odpowiedź na leczenie (parametry dychotomiczne), w okresie leczenia wynoszącym 1 miesiąc [1] lub 3 miesiące [3].

Parametr	Grupa badana Anakinra, N=12 [1]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Tocilizumab, N=75 [1]
		Placebo, N=12 [1]	Placebo, N=37 [3]	
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów zdefiniowanych w badaniu dla głównego punktu końcowego [^] , n (%)	8 (67%)	1 (8%)	9 (24,3%)	64 (85%)
Wynik porównania pośredniego*	RR=2,28 [95% CI: 0,31; 16,91], p>0,05			
Opowiedź na leczenie wg kryteriów ACRpedi 30 i brak gorączki [#] , n (%)	11 (92%)	6 (50%)	9 (24,3%)	64 (85%)
Wynik porównania pośredniego*	RR=0,52 [95% CI: 0,23; 1,19], p>0,05			
Opowiedź na leczenie wg kryteriów ACRpedi 30, n (%)	11 (92%)	7 (58%)	9* (24,3%)	68* (90,7%)
Wynik porównania pośredniego*	RR=0,42 [95% CI: 0,20; 0,91], p<0,05			

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnych; [^]porównanie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie definiowaną w ramach głównego punktu końcowego w obu badaniach, niezależnie od rzeczywistej definicji; [#]porównanie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie definiowaną wg takich samych kryteriów w obu badaniach.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie anakinry w pośrednim porównaniu do tocilizumabu, w populacji pacjentów uMIZS, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$)** różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania:

- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów zdefiniowanych w badaniach dla głównego punktu końcowego;
 - odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACRpedi 30 i braku gorączki;
- w okresie obserwacji wynoszącym 1-3 miesiące.

Wykazano natomiast **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze prawdopodobieństwo** uzyskania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACRpedi 30, w wyniku terapii anakinrą w porównaniu z tocilizumabem, w okresie obserwacji wynoszącym 1-3 miesiące. Różnica ta mogła wynikać z dłuższego czasu terapii tocilizumabem w porównaniu z anakinrą (3 vs 1 miesiąc).

Z uwagi na odmienne definicje wielkości odpowiedzi na leczenie: zmodyfikowane kryteria ACRpedi 50, 70, 100 [1]⁸ vs ACRpedi 50, 70, 90⁹ [3] w obu badaniach nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego dla tych punktów końcowych. W przypadku poszczególnych komponentów wchodzących w skład oceny odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACRpedi, ze względu na sposób raportowania wyników tj.:

- brak miar rozrzutu dla zmian względem wartości wyjściowych dla grup badanych i kontrolnych w badaniu ANAJIS [1] i TENDER [3] oraz brak miar rozrzutu dla zmian pomiędzy grupą badaną a kontrolną w badaniu ANAJIS dla podobnie zdefiniowanych punktów końcowych;
- odmienny sposób raportowania wyników (np. w przypadku stężenia CRP: wartość stężenia CRP wyrażona w mg/l [1] vs odsetek pacjentów z przekroczeniem normy [3]);

przeprowadzenie porównania pośredniego również było niemożliwe. W związku z tym w poniższej tabeli przedstawiono jedynie zestawienie wyników dla podobnie definiowanych punktów końcowych.

Tabela 12. Skuteczność kliniczna anakinry w porównaniu pośrednim z tocilizumabem (poprzez placebo) w populacji pacjentów z uMIZS – poszczególne składowe odpowiedzi na leczenie (parametry ciągłe) - zestawienie, w okresie leczenia wynoszącym 1 miesiąc [1] lub 3 miesiące [3], [5].

Parametr	Grupa badana Anakinra, N=12 [1]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Tocilizumab, N=75 [3]
		Placebo, N=12 [1]	Placebo, N=37 [3]	
Zmiana ESR, średnia [mm]	% zmiana względem baseline po 1	% zmiana względem baseline po 1	% zmiana względem baseline po 3	% zmiana względem baseline po 3

⁸ W badaniu ANAJIS zmodyfikowane kryteria odpowiedzi na leczenie ACRpedi 50/70/100 definiowano jako poprawę o odpowiednio co najmniej 50%, 70% czy 100%, w co najmniej trzech z sześciu podstawowych kryteriów młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów i pogorszenie $\geq 30\%$ w nie więcej niż jednym z kryteriów **a także jednocześnie osiągnięcie temperatury ciała $< 38^\circ \text{C}$ przez ponad 7 dni, obniżenie o co najmniej 50% lub normalizację CRP i ESR;**

⁹ W badaniu TENDER kryteria ACRpedi 50/70/90 definiowano jako poprawę o odpowiednio co najmniej 50%, 70%, 90%, w co najmniej trzech z sześciu podstawowych kryteriów młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów i pogorszenie o $\geq 30\%$ w nie więcej niż jednym z kryteriów, zatem kryteria te były mniej restrykcyjne od zmodyfikowanych kryteriów ACRpedi w badaniu ANAJIS.

Parametr	Grupa badana Anakinra, N=12 [1]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Tocilizumab, N=75 [3]
		Placebo, N=12 [1]	Placebo, N=37 [3]	
	miesiącu terapii: -64%	miesiącu terapii: -18%	miesiącach terapii: 33,6%	miesiącach terapii: -88,2%
	Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: 0,002*		Średnia % różnica pomiędzy grupami^: -121,8% [95% CI: -149,9; -93,7] Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: <0,001	
Zmiana liczby stawów z aktywnym procesem chorobowym, średnia	% zmiana względem baseline po 1 miesiącu terapii: -46%	% zmiana względem baseline po 1 miesiącu terapii: -18%	% zmiana względem baseline po 3 miesiącach terapii: -37,2%	% zmiana względem baseline po 3 miesiącach terapii: -70,6%
	Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: 0,040*		Średnia % różnica pomiędzy grupami^: -33,4% [95% CI: -53,2; -13,6] Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: 0,0012	
Zmiana liczby stawów z ograniczoną ruchomością, średnia	% zmiana względem baseline po 1 miesiącu terapii: -36%	% zmiana względem baseline po 1 miesiącu terapii: -20%	% zmiana względem baseline po 3 miesiącach terapii: -22,5%	% zmiana względem baseline po 3 miesiącach terapii: -51,6%
	Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: 0,148*		Średnia % różnica pomiędzy grupami^: -29,1% [95% CI: -53,4; -4,9] Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: 0,0192	
Zmiana wpływu choroby na codzienne życie w kwestionariuszu CHAQ, średnia	% zmiana względem baseline po 1 miesiącu terapii: -37% [skala VAS]	% zmiana względem baseline po 1 miesiącu terapii: -9% [skala VAS]	% zmiana względem baseline po 3 miesiącach terapii: -10,3%	% zmiana względem baseline po 3 miesiącach terapii: -45,6%
	Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: 0,236*		Średnia % różnica pomiędzy grupami^: -35,5% [-65,3; -7,1] Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: 0,0148	
Ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza w skali VAS, średnia	% zmiana względem baseline po 1 miesiącu terapii: -63%	% zmiana względem baseline po 1 miesiącu terapii: -20%	% zmiana względem baseline po 3 miesiącach terapii: -41,1%	% zmiana względem baseline po 3 miesiącach terapii: -69,6%
	Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: 0,002*		Średnia % różnica pomiędzy grupami^: -28,5% [95% CI: -44,3; -12,8] Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: 0,0005	
Ogólna ocena samopoczucia dziecka dokonana przez rodzica/pacjenta w skali VAS, średnia	% zmiana względem baseline po 1 miesiącu terapii: -36%	% zmiana względem baseline po 1 miesiącu terapii: -23%	Baseline: 56,3 Po 3 miesiącach: 54,4 % zmiana względem baseline: -1,4%	Baseline: 60,3 Po 3 miesiącach: 21,8 % zmiana względem baseline: -65,8%
	Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: 0,544*		Średnia % różnica pomiędzy grupami^: -64,4% [95% CI: -87,5; -41,3] Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: <0,001	
Ogólna ocena nasilenia bólu odczuwanego przez dziecko dokonana przez rodzica/pacjenta w skali VAS, średnia	% zmiana względem baseline po 1 miesiącu terapii: -29%	% zmiana względem baseline po 1 miesiącu terapii: -21%	Po 3 miesiącach: zmiana [mm] względem baseline: -1,1	Po 3 miesiącach: zmiana [mm] względem baseline: -41,0
	Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: 0,219*		Różnica [mm] pomiędzy grupami^: -39,8% [95% CI: -55,1; -24,6] Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: <0,001	

*wartość obliczona w publikacji referencyjnej [1] testem Mann-Whitney; ^wartości obliczone w publikacji referencyjnej (supplement).

Wszystkie komponenty wchodzące w skład oceny odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACRpedi, tj. wskaźnik ESR, liczba stawów z aktywnym procesem zapalnym, liczba stawów z ograniczoną ruchomością, ocena wpływu choroby na codzienne życie dziecka, ogólna ocena nasilenia choroby przez lekarza, ogólna ocena stanu dziecka przez rodzica oraz nasilenie bólu uległy istotnie statystycznie większej poprawie w grupie leczonej tocilizumabem w porównaniu z placebo po 3 miesiącach terapii. W przypadku anakinry wykazano istotnie statystycznie większą poprawę względem placebo w zakresie wskaźnika ESR, liczby stawów z aktywnym procesem zapalnym, ogólnej oceny nasilenia choroby przez lekarza po 1 miesiącu terapii. W przypadku pozostałych punktów końcowych wykazano trend na korzyść anakinry.

W badaniu ANAJIS [1] z 4 pacjentów, u których wyjściowo występowała gorączka po 1 miesiącu terapii anakinrą nie była ona odnotowana, natomiast w grupie stosującej placebo gorączka ustąpiła u 3 z 5 pacjentów. Z kolei w badaniu TENDER [3], po 3 miesiącach terapii tocilizumabem gorączka ustąpiła u 85% pacjentów, którzy mieli ją wyjściowo, w porównaniu z 21% w grupie stosującej placebo.

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ANAKINRY W POŚREDNIM PORÓWNIANIU DO TOCILIZUMABU, W LECZENIU PACJENTÓW Z AKTYWNĄ uMIZS POMIMO STOSOWANIA WCZEŚNIEJSZYCH TERAPII

Przeprowadzenie porównania pośredniego anakinry z tocilizumabem było możliwe jedynie dla dwóch punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa: przerwania udziału w badaniu jakichkolwiek przyczyn i przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. W przypadku pozostałych punktów końcowych, które były definiowane w podobny sposób w badaniu ANAJIS [1]-[2] i TENDER [3]-[5], przedstawiono zestawienie uzyskanych wyników, które były wyrażone jako liczba zdarzeń w przeliczeniu na pacjento-lata, a więc w sposób, który umożliwia obliczenie parametrów RR.

Tabela 13. Bezpieczeństwo stosowania anakinry w porównaniu pośrednim z tocilizumabem (poprzez placebo) w populacji pacjentów z uMIZS – profil bezpieczeństwa, w okresie leczenia wynoszącym 1 miesiąc [1] lub 3 miesiące [3].

Punkt końcowy	Grupa badana Anakinra N=12 [1]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Tocilizumab, N=75 [1]
		Placebo N=12 [1]	Placebo, N=37 [3]	
Przerwanie badania z jakichkolwiek przyczyn, n (%)*	0 (0%)	2 (16,7%)	0 (0%)	2 (2,7%)*
Wynik porównania pośredniego*	Peto OR=0,03 [95% CI: 0,00; 1,65], p>0,05			
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)*	0 (0%)	2 (16,7%)	0 (0%)	1 (1,3%)*

Punkt końcowy	Grupa badana Anakinra N=12 [1]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Tocilizumab, N=75 [1]
		Placebo N=12 [1]	Placebo, N=37 [3]	
Wynik porównania pośredniego*	Peto OR=0,03 [95% CI: 0,00; 4,29], p>0,05			
Liczba pacjentów [pacjento-lata]	12 [1]	12 [1]	37 [5,2]	75 [17,4]
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane^, n [/pacjento-lata]	14 [14]	13 [13]	38 [7,3]	159 [9,1]
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n [/pacjento-lata]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	4 [0,23]
Infekcje, n [/pacjento-lata]	2 [2]	2 [2]	15 [2,9]	60 [3,4]
Zapalenie oskrzeli, n	0	0	0	0

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; [^]aktywną chorobę/zaostrenie objawów choroby nie kwalifikowano jako zdarzenie niepożądane.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie anakinry w pośrednim porównaniu do tocilizumabu, w populacji pacjentów uMIZS, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$)** różnic w zakresie ryzyka przerwania badania z jakichkolwiek przyczyn jak również przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 1-3 miesięcy.

Z uwagi na czas trwania fazy randomizowanej w badaniach ANAJIS [1]-[2] i TENDER [3]-[5] oraz liczbę uczestniczących w nich pacjentów, czas ekspozycji na tocilizumab, wyrażony w pacjento-latach był dłuższy niż okres ekspozycji na anakinrę. Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane występowały z podobną częstością w przeliczeniu na pacjento-lata w grupie leczonej anakinrą i placebo w badaniu ANAJIS [1], natomiast w badaniu TENDER [3] częstość ta była wyższa w grupie otrzymującej tocilizumab niż placebo.

W fazie randomizowanej, zarówno w badaniu ANAJIS [1]-[2] i TENDER [3]-[5] nie odnotowano zgonów, a występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych było liczbowo porównywalne w przeliczeniu na pacjento-lata.

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO TOCILIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z AKTYWNYM uMIZS POMIMO STOSOWANIA GKS i DMARDs – badania obserwacyjne

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 badania obserwacyjne, przeprowadzone w populacji pacjentów z uMIZS, zawierające porównanie anakinry z tocilizumabem:

- Kearsley-Fleet i wsp., 2019 [27], obejmujące pacjentów leczonych wcześniej GKS i DMARDs,
- Sheno i wsp., 2017 [28] – w badaniu nie podano informacji dotyczących wcześniejszych terapii stosowanych w analizowanej populacji pacjentów, co uzasadnia jego wykluczenie z Analizy klinicznej, zostało ono jednak włączone do niniejszego opracowania ze względu na fakt, iż jego uwzględnienie zostało zasugerowane przez Analityków AOTMiT.

Badanie Kearsley-Fleet i wsp., 2019 [27]

Badanie Kearsley-Fleet i wsp., 2019 [27] było prawdopodobnie wieloośrodkowym badaniem obserwacyjnym opartym na analizie danych pacjentów z uMIZS włączonych do rejestru *Biologics for Children with Rheumatic Diseases*, którzy rozpoczęli terapię tocilizumabem (N=54) lub anakinrą (N=22) w okresie od 1 stycznia 2010 do 31 grudnia 2016 roku. W sumie 57% populacji stanowiły dziewczęta, a 70% chorych po raz pierwszy rozpoczynało leczenie biologiczne. Większość pacjentów była wcześniej leczona DMARD - metotreksatem - 98% w grupie tocilizumabu i 86% w grupie anakinry ($p = 0,04$), a odpowiednio 100% i 98% w grupie stosującej anakinrę i tocilizumab otrzymywało wcześniej GKS. Spośród około 30% pacjentów, którzy wcześniej stosowali terapię biologiczną, 39% przyjmowało dwie lub więcej linie tego typu leczenia. Większość pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na środki biologiczne stosowała inhibitory TNF (78%), a 11 z 20 pacjentów z grupy tocilizumabu (55%) wcześniej otrzymywało inhibitor IL-1, natomiast 2 z 3 pacjentów leczonych anakinrą (67%) przyjmowało uprzednio tocilizumab. Mediana wieku na początku leczenia/ podczas włączenia do rejestru wynosiła siedem lat (sześć lat w przypadku pacjentów leczonych lekiem biologicznym pierwszego rzutu, dziewięć lat wśród pozostałych pacjentów; $p = 0,07$), a mediana czasu trwania choroby od rozpoznania do rozpoczęcia terapii lekiem biologicznym wyniosła jeden rok (rok w przypadku dzieci podejmujących terapię biologiczną po raz pierwszy, a w pozostałych przypadkach trzy lata; $p < 0,001$). Około 59% pacjentów miało objawy ogólnoustrojowe w momencie rozpoczęcia leczenia tocilizumabem lub anakinrą, a 16% - historię MAS.

Okres leczenia/obserwacji uwzględniony w badaniu wynosił 1 rok.

Trzy główne punkty końcowe badania obejmowały:

- odsetek pacjentów z minimalną aktywnością choroby;
- odsetek pacjentów z chorobą nieaktywną klinicznie;
- odsetek pacjentów z odpowiedzią na poziomie ACRPed90.

Minimalna aktywność choroby stwierdzana była w przypadku, kiedy:

- ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza nie przekraczała 3,4 cm;
- globalna ocena stanu ogólnego przez pacjenta (lub rodzica) nie przekraczała 2,1 cm;
- obserwowano zajęcie maksymalnie jednego stawu.

Chorobę uznawano za nieaktywną klinicznie w przypadku spełnienia następujących kryteriów:

- brak zajęcia stawów;
- brak objawów układowych;
- brak aktywnego zapalenia błony naczyniowej oka;
- ocena aktywności choroby przez lekarza wynosząca zero;
- prawidłowe ESR zdefiniowane w badaniu jako 20 mg/mm lub mniej.

Z uwagi na cel niniejszej Analizy klinicznej poniżej przedstawiono jedynie wyniki odnoszące się do porównania anakinry i tocilizumabu.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej anakinry i tocilizumabu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Skuteczność stosowania anakinry w porównaniu z tocilizumabem w populacji pacjentów uMIZS – punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok [27].

Punkt końcowy		Grupa badana, anakinra, N=22	Grupa kontrolna, tocilizumab, N=54	p*
Objawy systemowe [%]	1 rok	27	17	0,3
	Wyjściowo	7,1 (2,1)	6,7 (1,3)	0,9
Liczba stawów z aktywnym procesem chorobowym, średnia (SE)	1 rok	0,8 (0,4)	0,5 (0,2)	0,6
	Zmiana względem wartości wyjściowej ^a	-6,4 (2,0)	-6,2 (1,2)	0,6
Liczba stawów z ograniczoną ruchomością, średnia (SE)	Wyjściowo	6,3 (2,1)	5,1 (1,1)	0,6
	1 rok	1,1 (0,6)	1,0 (0,3)	0,8
	Zmiana względem wartości wyjściowej ^a	-5,2 (2,1)	-4,1 (1,1)	0,9
PGA, średnia (SE)	Wyjściowo	3,2 (0,7)	3,9 (0,4)	0,4
	1 rok	1,1 (0,5)	1,0 (0,3)	0,9
	Zmiana względem wartości wyjściowej ^a	-2,1 (0,9)	-2,9 (0,6)	0,9
PGE, średnia (SE)	Wyjściowo	4,1 (0,8)	4,3 (0,5)	0,8
	1 rok	2,0 (0,7)	1,9 (0,4)	0,8
	Zmiana względem	-2,1 (1,0)	-2,5 (0,6)	0,8

Punkt końcowy		Grupa badana, anakinra, N=22	Grupa kontrolna, tocilizumab, N=54	p*
	wartości wyjściowej^a			
CHAQ, średnia (SE)	Wyjściowo	1,1 (0,3)	1,1 (0,2)	1,0
	1 rok	0,7 (0,2)	0,6 (0,1)	0,7
	Zmiana względem wartości wyjściowej^a	-0,4 (0,2)	-0,5 (0,2)	0,6
ESR, średnia (SE)	Wyjściowo	54 (10)	37 (5)	0,1
	1 rok	11 (2)	5 (1)	0,02
	Zmiana względem wartości wyjściowej^a	-43 (11)	-32 (5)	0,02
JADAS-71, średnia (SD)	Wyjściowo	18 (2,9)	17 (1,8)	0,8
	1 rok	4 (1,3)	4 (0,7)	0,7
	Zmiana względem wartości wyjściowej^a	-14 (3,1)	-14 (1,8)	0,8
Główne punkty końcowe				
ACRPedi 90	1 rok [%]	31	46	-
	Nieskorygowany OR [95%CI]	Wartość referencyjna	2,0 [0,6; 6,6]	0,3
	Skorygowany OR [95%CI]^b	Wartość referencyjna	1,9 [0,4; 7,8]	0,4
Minimalna aktywność choroby	1 rok [%]	49	52	-
	Nieskorygowany OR [95%CI]	Wartość referencyjna	1,1 [0,4; 3,5]	0,8
	Skorygowany OR [95%CI]^b	Wartość referencyjna	1,1 [0,3; 4,3]	0,9
Choroba klinicznie nieaktywna	1 rok [%]	25	45	-
	Nieskorygowany OR [95%CI]	Wartość referencyjna	2,5 [0,8; 8,2]	0,1
	Skorygowany OR [95%CI]^b	Wartość referencyjna	2,7 [0,6; 11,2]	0,2

Brakujące dane imputowano. ^aZmiana uwzględniająca wartość wyjściową (wartości p wskazują zmianę od wartości wyjściowej do obserwowanej po 1 roku obserwacji). ^b*Propensity score* obejmował: pierwszy lek biologiczny, płeć, wiek, czas trwania choroby, jednoczesne stosowanie metotreksatu, GKS, liczbę aktywnych stawów, liczbę stawów z ograniczoną ruchomością, ogólną ocenę aktywności choroby przez lekarza, ocenę ogólnego samopoczucia przez pacjenta (rodzica), wynik oceny jakości życia, wartość ESR, wynik JADAS-71. *wartość podana w publikacji referencyjnej, dla porównania anakinra vs tocilizumab. PGA: ogólna ocena choroby przez lekarza; PGE: ogólna ocena dobrostanu pacjenta (lub rodzica); CHAQ: skala oceny jakości życia w populacji pediatrycznej; JADAS-71: 71-stawowa ocena aktywności w młodzieńczym zapaleniu stawów; ESR: wskaźnik sedimentacji erytrocytów.

Przeprowadzona przez Autorów badania analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z uMIZS anakinry w porównaniu do tocilizumabu wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05) większą poprawą** wartości wskaźnika ESR, w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok.

Przeprowadzona przez Autorów badania analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z uMIZS anakinry w porównaniu do tocilizumabu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$)** różnic w zakresie:

- odsetka pacjentów, u których występowały objawy systemowe;
- zmiany względem wartości wyjściowej:
 - liczby aktywnych stawów oraz stawów z ograniczeniem ruchomości;
 - ogólnego nasilenia choroby w ocenach lekarza, jak i pacjenta (rodzica);
 - jakości życia pacjentów (ocena w skali CHAQ, specyficznej dla populacji pediatrycznej);
 - aktywności choroby w skali JADAS-71;
- prawdopodobieństwa osiągnięcia:
 - odpowiedzi na poziomie ACRPedi90;
 - minimalnej aktywności choroby;
 - choroby klinicznie nieaktywnej

w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok.

W jednoczynnikowych modelach regresji logistycznej żadna wyjściowa cecha kliniczna nie była związana z osiągnięciem któregośkolwiek z trzech głównych punktów końcowych (tj. odpowiedzi ACRPedi90, minimalnej aktywności choroby, choroby klinicznie nieaktywnej), brak było także różnic między dwoma badanymi kohortami (tocilizumab vs anakinra) oraz między pacjentami rozpoczynającymi leczenie biologiczne jako leczenie pierwszego rzutu w porównaniu z pacjentami zgłaszającymi wcześniejsze stosowanie leków biologicznych.

Piętnastu (20%) z 76 pacjentów odstawiło przyjmowane leki biologiczne w okresie obserwacji (1 rok). Pozostanie na terapii było ogólnie statystycznie istotnie lepsze w przypadku tocilizumabu (89%) w porównaniu z anakinrą (59%; $p = 0,002$).

Badanie Shenoi i wsp., 2017 [28]

W badaniu nie podano informacji dotyczących wcześniejszych terapii stosowanych w analizowanej populacji pacjentów, co uzasadnia jego wykluczenie z Analizy klinicznej, zostało ono jednak włączone do niniejszego opracowania ze względu na fakt, iż jego uwzględnienie zostało zasugerowane przez Analityków AOTMiT.

Badanie Shenoi i wsp., 2017 [28] było wieloramiennym, międzynarodowym, obserwacyjnym badaniem opartym na kwestionariuszach ankiety wypełnianych przez opiekunów dzieci z uMIZS leczonych lekami biologicznymi (anakinrą, kanakinumabem, tocilizumabem).

Miało ono na celu ocenę obciążenia chorobą poprzez określenie satysfakcji opiekuna z obecnych i przeszłych doświadczeń w zakresie leczenia biologicznego pacjentów z uMIZS. Zadowolenie opiekuna w momencie wypełniania kwestionariusza oceniano na podstawie jego postrzegania skuteczności, bezpieczeństwa i wygody stosowania każdego leku oraz przestrzegania (ang. *adherence*) zalecanej terapii przez dziecko.

Leczenie biologiczne uwzględnione w ankiecie obejmowało następujące substancje:

- anakinra: N=41 [32%];
- kanakinumab: N=29 [48%];
- tocilizumab: N=31 [48%].

Respondenci odpowiadali na pytania przedstawione w ankiecie na podstawie wszystkich doświadczeń związanych z leczeniem, niezależnie od aktualnej terapii.

Z uwagi na cel niniejszej Analizy klinicznej poniżej przedstawiono jedynie wyniki odnoszące się do porównania anakinry i tocilizumabu.

Tabela 15. Skuteczność stosowania anakinry w porównaniu z tocilizumabem w populacji pacjentów uMIZS – punkty końcowe z zakresu satysfakcji związanej z leczeniem (ocena dokonana przez opiekunów dzieci z uMIZS) [28].

Punkt końcowy	Grupa badana, anakinra N=41	Grupa kontrolna, tocilizumab N=31
Pełne przestrzeganie zaleceń związanych z terapią (ang. <i>adherence</i>) [%]	85	81
Umiarkowane do skrajnego uczucie obciążenia terapią [%]	64	71
Całkowite złagodzenie objawów uMIZS [%]	32	48
Brak stresu i niepokoju u dziecka podczas stosowania leku [%]	12	35
Lek niekomfortowy/niewygodny w stosowaniu [%]	58	48
Wskaźnik „braku poprawy objawów” [%]	24	-

uMIZS: postać układowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów;

Głównymi przyczynami opuszczenia dawek leku były:

- „zapomnienia o podaniu” lub „zapomnienie o podjęciu leczenia” w grupie anakinry: 17%;
- postrzeganie leczenia jako „niewygodne ze względów praktycznych” w grupie tocilizumabu: 9,8%.

Według opiekunów leczenie **anakinrą, w porównaniu do tocilizumabu wiązało się z liczbowo:**

- **lepszym przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*);**
- **niższą częstością postrzegania terapii jako umiarkowanie do skrajnie obciążającej;**
- niższym odsetkiem osiągnięcia całkowitego złagodzenia objawów choroby;
- niższym odsetkiem dzieci, u których nie odnotowano stresu/ niepokoju podczas terapii;
- wyższym odsetkiem postrzegania leku jako niekomfortowego w podaniu.

5.4. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI W POPULACJI Z uMIZS

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano liczne badania obserwacyjne, przeprowadzone w populacji pacjentów z uMIZS, opornych na leczenie GKS lub GKS i DMARDs lub GKS, DMARDs i lekami biologicznymi, stosujących anakinrę, w tym:

- badania prospektywne, jednoramienne: Gattorno i wsp., 2008 [13], Pascual i wsp., 2005 [17], Klein i wsp. 2019 [19] (prawdopodobnie prospektywne), Gomes i wsp., 2011 [22],
- badania retrospektywne, jednoramienne: Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9], Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12], Zeff i wsp., 2009 [20], Ohlsson i wsp. 2008 [21], Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7], Saccomanno i wsp., 2019 [14]/Tibaldi i wsp., 2018, [15], 2019 [16], Pardeo i wsp. 2021 [23];
- badania dwuramienne: Atemnkeng i wsp. 2020 [24], Lainka i wsp. 2021 [25];
- badania retrospektywne, w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD, z wyodrębnionymi wynikami dla uMIZS: Lequerre i wsp. 2008 [29], Vitale i wsp. 2016 [30];
- badanie retrospektywne, w populacji pacjentów z różnymi schorzeniami, z wyodrębnionymi wynikami dla uMIZS: Miettunen i wsp., 2011 [18].

Zidentyfikowano również badanie RCT NCT03265132 [31]-[35] (włączone na wniosek AOTMiT), którego wyniki zamieszczono w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności, ponieważ nie przedstawiono w nim danych na temat odsetka pacjentów stosujących wcześniej GKS i DMARD bądź też informacji o niepowodzeniu tego typu terapii, zatem nie spełniające w pełni kryteriów włączenia do Analizy klinicznej. W badaniu tym uwzględniono pacjentów z uMIZS (większość) i AOSD, a wyniki przedstawiono łącznie dla obu subpopulacji. Opisano również badanie jednoramienne Giancane i wsp. 2020 [26], dedykowane bezpieczeństwu anakinry (włączone na wniosek AOTMiT), w którym również nie odniesiono się do stosowanych wcześniej terapii przez pacjentów z uMIZS.

Szczegółowe wyniki i wnioski z powyższych badań omówiono w aneksie, w sekcji 14.5, natomiast w niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie najważniejszych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dla najistotniejszych punktów końcowych.

W zidentyfikowanych badaniach anakinra stosowana była w zakresie dawek zgodnych z ChPL Kineret [106], tj. 1-2 mg/kg/dobę, max. 100 mg/dobę (przez wszystkich lub zdecydowaną większość pacjentów), jedynie w badaniach Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12], Atemnkeng i wsp. 2020 [24], Lainka i wsp. 2021 [25], Giancane i wsp. 2020 [26] oraz Klein i wsp. 2019 [19] nie przedstawiono informacji o dawkowaniu analizowanej interwencji. W badaniu RCT NCT03265132 [31]-[35] anakinrę stosowano w dawce 2 [n=2] lub 4 [n=4] mg/kg/dobę, z maksymalną dawką odpowiednio 100 lub 200 mg raz na dobę, podskórnie, co jest ogólnie zgodne z ChPL Kineret [106], w którym u dzieci wykazujących niewystarczającą odpowiedź dawkę można zwiększyć do maksymalnie 4 mg/kg/dobę.

Zidentyfikowane badania były stosunkowo zróżnicowane pod względem opisów stosowanych wcześniej terapii i ich ewentualnego niepowodzenia, stąd też podzielono je pod względem dotychczasowych terapii w sposób, najbardziej zbliżony do zdefiniowanego w niniejszej analizie klinicznej:

- pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS – do tej grupy przydzielono badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji), ale nie stosowało wcześniej DMARDs (lub <50% stosowało wcześniej DMARDs): Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7], Vitale i wsp. 2016 [30], Pardeo i wsp. 2021 [23];
- pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARDs - do tej grupy przydzielono badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50 pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji): Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10]-[9], Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12], Gattorno i wsp., 2008 [13], Saccomanno i wsp., 2019 [14]/Tibaldi i wsp., 2018, [15], 2019 [16], Pascual i wsp., 2005 [17], Miettunen i wsp., 2011 [18];
- pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS, DMARDs i leków z programu lekowego B.33¹⁰ - do tej grupy przydzielono badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50 pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej leki z programu lekowego B.33 (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji): Klein i wsp. 2019 [19], Zeft i wsp., 2009 [20], Ohlsson i wsp. 2008 [21], Gomes i wsp., 2011 [22], Lequerre i wsp. 2008 [29], Atemnkeng i wsp. 2020 [24], Lainka i wsp. 2021 [25].

Dodatkowo (na wniosek AOTMiT) opisano badania NCT03265132 [31]-[35] oraz Giancane i wsp. 2020 [26], z uwagi na brak dokładnych danych na temat wcześniej stosowanych terapii.

Nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w populacji pacjentów od 8 miesiąca do 2 roku życia, o masie ciała co najmniej 10 kg¹¹, jednakże w badaniach:

- Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10]-[9] uczestniczyli pacjenci od 1 do 17 roku życia;
- Zeft i wsp., 2009 [20] uczestniczyli pacjenci od 10 miesięcy (0,83 roku) do 16,5 roku życia;
- Gomes i wsp., 2011 [22] uczestniczył 1 pacjent w wieku około 10 miesięcy (0,83 roku);
- Gattorno i wsp., 2008 [13] uczestniczył 1 pacjent w wieku około 11 miesięcy (0,9 roku);
- Lainka i wsp. 2021 [25] uczestniczyli pacjenci od 0,5 do 17,5 lat;
- Giancane i wsp. 2020 [26] uczestniczyło 22 pacjentów poniżej 2 roku życia;

¹⁰ Inhibitorów TNF i tocilizumabu, bądź tocilizumabu; uwzględniono również badania, w których pacjenci stosowali wcześniej co najmniej jeden z wymienionych leków.

¹¹ Przeprowadzenie badań w tak wąskiej subpopulacji jest trudne ze względów etycznych oraz rzadkiego charakteru analizowanego wskazania.

- NCT03265132 [31]-[35], uczestniczyli pacjenci od 1 roku życia (brak danych ilu).

Niemniej jednak w badaniach tych wyniki przedstawiono zbiorczo dla ogólnej populacji pacjentów z uMIZS, tj. nie wyodrębniono wyników w subpopulacji chorych do 2 roku życia.

Do najczęściej stosowanych GKS w badaniach należał prednizon, do najpowszechniej przyjmowanych DMARDs – metotreksat a leków biologicznych – inhibitory TNF (etanercept). W publikacjach Klein i wsp. 2019 [19], Zeff i wsp., 2009 [20], Gomes i wsp., 2011 [22], Pardeo i wsp. 2021 [23] i Vitale i wsp. 2018 [30], Atemnkeng i wsp. 2020 [24], Lainka i wsp. 2021 [25] nie przedstawiono wprost informacji czy GKS lub DMARDs były stosowane w przeszłości z niepowodzeniem/czy nadal po ich stosowaniu utrzymywały się objawy/oporność choroby.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie podstawowych informacji z zakresu metodyki uwzględnionych w niniejszym rozdziale badań, dane z zakresu stosowanych wcześniej terapii (skupiono się na GKS, DMARDs/leках immunosupresyjnych i leках biologicznych z programu lekowego B.33), dawkowania anakinry i ocenianych punktów końcowych.

Tabela 16. Porównanie charakterystyki badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania anakinry w leczeniu pacjentów z uMIZS (kolorem szarym oznaczono badania, w których część uczestników stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 8 miesiąca do 2 roku życia).

Ref.	Typ badania	Populacja – wcześniej stosowane terapie:						Anakinra - dawkowanie^	Oceniane punkty końcowe
		GKS (%)	Czy podano, że wystąpiła oporność/nieprowadzenie/utrzymująca się aktywność choroby po GKS?	DMARDs (jakie, %)	Czy podano, że wystąpiła oporność/nieprowadzenie/utrzymująca się aktywność choroby po DMARDs?	Inhibitory TNFα i/lub tocilizumab	Czy podano, że wystąpiła oporność/nieprowadzenie/utrzymująca się aktywność choroby po tych lekach?		
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS – z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że najbardziej będą odpowiadały niniejszej subpopulacji badania w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji), ale nie stosowało wcześniej DMARDs (lub <50% stosowało wcześniej DMARDs)									
Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7]	Jednora-mienne, obserwacyjne, retrospektywne.	TAK (56%) Prednizon 0,9 mg/kg (IQR: 0,5–1,4)	TAK, utrzymująca się aktywność choroby.	TAK (36%) Metotreksat (n=6) 15-20 mg/m2 powierzchni ciała Cyklosporyna (n=3) 5-6 mg/kg/dobę	TAK, utrzymująca się aktywność choroby.	TAK, 24% stosowało wcześniej leki biologiczne (w tym 4 etanercept, 1 – etanercept i abatacept, etanercept i inflixmab)	NIE	- dawka początkowa: mediana: 2,0 (IQR:1,3–2,0) mg/kg/dobę - dawka maksymalna (20% chorych wymagało podwyższenia dawki): 5,0 mg/kg/dobę	- brak aktywności choroby; - profil bezpieczeństwa;
Pardeo i wsp. 2021 [23]	Jednora-mienne, obserwacyjne, retrospektywne	TAK (76,8%)	NIE	TAK (25%)	NIE	TAK (12,5%)	bd	- dawka początkowa: <u>2,5 mg/kg/dobę (IQR 1,9–3,3)</u>	- ocena występowania objawów układowych, zmiana markerów stanu zapalnego, liczby aktywnych stawów; - liczby pacjentów z chorobą nieaktywną klinicznie po 6 miesiącach, bez leczenia glikokortykosteroidami; - profil bezpieczeństwa; - ocena wpływu momentu rozpoczęcia

Ref.	Typ badania	Populacja – wcześniej stosowane terapie:						Anakinra - dawkovanie^	Oceniane punkty końcowe
		GKS (%)	Czy podano, że wystąpiła oporność/nieprowadzenie/utrzymująca się aktywność choroby po GKS?	DMARDs (jakie, %)	Czy podano, że wystąpiła oporność/nieprowadzenie/utrzymująca się aktywność choroby po DMARDs?	Inhibitory TNFa i/lub tocilizumab	Czy podano, że wystąpiła oporność/nieprowadzenie/utrzymująca się aktywność choroby po tych lekach?		
									terapii i polimorfizmu pojedynczych nukleotydów w genie <i>IL1RN</i> na wynik terapii anakinrą.
Vitale i wsp. 2016 [30]	Obserwacyjne, dwuramienne, wielośrodkowe, retrospektywne	uMIZS TAK, (przez 71,60% poprzedzających cykli terapii)	NIE, brak danych	TAK, (przez 46,91% poprzedzających cykli terapii)	NIE, brak danych	27,16% (leki biologiczne, nie podano jakie)	NIE	76,5% populacji ogólnej (różne schorzenia) w dawce 100 mg/dobę	- ocena częstości przepisywania anakinry i kanakinumabu w różnych wskazaniach (zarówno zarejestrowanych jak i pozarejestrowanych); - ocena częstości zmiany leczenia z anakinry na kanakinumab i odwrotnie; - ocena dawkowania ocenianych interwencji, stosowanych wcześniej i równocześnie leków; - ocena odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej, braku odpowiedzi)*; - profil bezpieczeństwa*. *dla oznaczonych

Ref.	Typ badania	Populacja – wcześniej stosowane terapie:						Anakinra - dawkowanie^	Oceniane punkty końcowe
		GKS (%)	Czy podano, że wystąpiła oporność/niepowodzenie/utrzymująca się aktywność choroby po GKS?	DMARDs (jakie, %)	Czy podano, że wystąpiła oporność/niepowodzenie/utrzymująca się aktywność choroby po DMARDs?	Inhibitory TNFα i/lub tocilizumab	Czy podano, że wystąpiła oporność/niepowodzenie/utrzymująca się aktywność choroby po tych lekach?		
									punktów końcowych podano dane dla subpopulacji z uMIZS lub AOSD leczonej anakinrą.
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARD - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)									
Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9]	Jednoramienne, obserwacyjne, prawdopodobnie retrospektywne.	TAK (97%) Prednizon (dawka średnia – 0,87 mg/kg/dobę, zakres: 1-80 mg/kg/dobę)	TAK, utrzymująca się aktywność choroby.	TAK (68%), nie sprecyzowano jakie.	TAK, niepowodzenie leczenia.	TAK, 11/34 (32,4%) stosowało wcześniej inhibitory TNF	TAK, niepowodzenie leczenia	dawka początkowa: 1-2 mg/kg/dobę	- odsetek pacjentów z całkowitą, częściową lub brakiem odpowiedzi na leczenie; - brak objawów układowych; - brak objawów stawowych; - unormowanie poziomu markerów ostrej fazy; - profil bezpieczeństwa
Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12]	Jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne.	TAK (100% przyjmowało NLPZ, GKS lub DMARDs, nie sprecyzowano jakie.)	TAK, niepowodzenie leczenia (brak remisji)	TAK (100% przyjmowało NLPZ, GKS lub DMARDs, nie sprecyzowano jakie.)	TAK, niepowodzenie leczenia (brak remisji)	bd	bd	bd	- remisja choroby; - zmiana parametrów klinicznych i laboratoryjnych.
Gattorno i wsp., 2008 [13]	Jednoramienne, obserwacyjne, prospektywne.	TAK (100%) Prednizon zakres dawki: 0,1-3 mg/kg/dobę,	TAK, utrzymująca się aktywność choroby.	TAK (73%) Metotreksat Cyklosporyna Azatiopryna Talidomid	TAK, utrzymująca się aktywność choroby.	TAK, 9 (40,9%) stosowało wcześniej inhibitory TNF (w tym 7 etanercept i 2 infliximab)	TAK, utrzymująca się aktywność choroby	dawka początkowa 1 mg/kg/dobę dawka maksymalna 100 mg	- zmiany w parametrach klinicznych (gorączka, wysypka, liczba aktywnych stawów) - zmiany w

Ref.	Typ badania	Populacja – wcześniej stosowane terapie:						Anakinra - dawkovanie^	Oceniane punkty końcowe
		GKS (%)	Czy podano, że wystąpiła oporność/niepowodzenie/utrzymująca się aktywność choroby po GKS?	DMARDs (jakie, %)	Czy podano, że wystąpiła oporność/niepowodzenie/utrzymująca się aktywność choroby po DMARDs?	Inhibitory TNFa i/lub tocilizumab	Czy podano, że wystąpiła oporność/niepowodzenie/utrzymująca się aktywność choroby po tych lekach?		
		średnio 0,8 mg/kg							wartościach parametrów laboratoryjnych (ESR, CRP, liczba białych krwinek, poziom hemoglobiny) - profil bezpieczeństwa
Saccogna i wsp., 2019 [14]/Tibaldi i wsp., 2018, [15], 2019 [16]	Jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne.	TAK (92% w skojarzeniu anakinrą i 98% we wcześniejszych etapach leczenia) Prednizon 0,5 (zakres międzykwartylowy: 0,2-1,0) mg/kg/dobę	TAK, utrzymująca się aktywność choroby.	TAK DMARDs (w tym MTX, doustna cyklosporyna i azatiopryna): 62% Cyklosporyna/azatiopryna (8%)	TAK, utrzymująca się aktywność choroby.	TAK, ogółem 37% stosowało wcześniej inhibitory TNF	TAK, choroba oporna	dawka początkowa: mediana 1,5 mg/kg/dobę (zakres międzykwartylowy: 1,20-1,87)	- wystąpienie całkowitej odpowiedzi klinicznej; - czas do zaprzestania terapii anakinrą; - profil bezpieczeństwa.
Pascual i wsp., 2005 [17]	Obserwacyjne, prospektywne.	TAK Prednizon (100%) Metyloprednizon (78%)	TAK, oporność na tradycyjne terapie.	TAK (78%) Metotreksat	TAK, oporność na tradycyjne terapie.	TAK, 44,4% stosowało wcześniej inhibitor TNF - infliximab	TAK? (brak precyzyjnych danych)	dawka początkowa: 2 mg/kg/dobę (maksymalnie 100 mg)	- odpowiedź na leczenie, - całkowita/częściowa remisja choroby, - zmiana poziomu markerów ostrej fazy, - profil bezpieczeństwa.
Miettinen i wsp., 2011 [18]	Jednoramienne, obserwacyjne,	TAK (100%) Metyloprednizon	TAK, ograniczona skuteczność leczenia.	TAK Immunoglobulina (75%)	TAK, ograniczona skuteczność leczenia.	1/12 (9,3%) stosowało wcześniej etanercept	TAK, ograniczona skuteczność leczenia.	2 mg /kg/dobę (maksymalna dawka 100 mg /dobę)	- remisja MAS zdefiniowana na podstawie kryteriów HLH-2004,

Ref.	Typ badania	Populacja – wcześniej stosowane terapie:						Anakinra - dawkowanie^	Oceniane punkty końcowe
		GKS (%)	Czy podano, że wystąpiła oporność/niepowodzenie/utrzymująca się aktywność choroby po GKS?	DMARDs (jakie, %)	Czy podano, że wystąpiła oporność/niepowodzenie/utrzymująca się aktywność choroby po DMARDs?	Inhibitory TNFα i/lub tocilizumab	Czy podano, że wystąpiła oporność/niepowodzenie/utrzymująca się aktywność choroby po tych lekach?		
	retrospektywne.			Cyklosporyna (83%)					- profil bezpieczeństwa.
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS, DMARDs i inhibitorami TNF i tocilizumabem lub samym tocilizumabem - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej leki biologiczne (inhibitory TNF i/lub tocilizumab, z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)									
Klein i wsp. 2019 [19]	Jednoramienne, obserwacyjne, prawdopodobnie prospektywne	TAK, (78%)	bd	TAK (>70%), w tym 70% MTX, cyklosporyna 26%, azatiopryna 16%	bd	TAK, 70% (35 osób) stosowało wcześniej co najmniej jeden lek biologiczny (w tym 28 osób etanercept, 6 tocilizumab, 1 kanakinumab)	bd	bd	- odsetek pacjentów z minimalną aktywnością choroby (MDA) lub remisją wg JADAS; - odsetek pacjentów z remisją choroby wg kryteriów Wallace.
Zeft i wsp., 2009 [20]	Jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne.	TAK Prednizon (94%), 0,4 mg/kg Metyloprednizolon (27%) Oba w średniej dawce 0,40±0,39 mg/kg/dobę (przeliczone jako równoważne dawki prednizonu)	NIE podano wprost, ale bazując na charakterystyce wyjściowej pacjentów pacjenci mieli oni aktywne objawy choroby	TAK, przed terapią anakinrą: MTX (76%) Cyklosporyna (36%) Cyklofosfamid (9%) Etopozyd (3%) Talidomid (3%)	NIE podano wprost, ale bazując na charakterystyce wyjściowej pacjentów pacjenci mieli oni aktywne objawy choroby	TAK, 61% przed rozpoczęciem leczenia anakinrą stosowało inhibitory TNF (etanercept lub infliximab); w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą - 32%	NIE podano wprost, ale bazując na charakterystyce wyjściowej pacjentów pacjenci mieli oni aktywne objawy choroby	mediana 1,6 mg/kg/dobę (zakres 0,8–9,1 mg/kg/dobę)	- zmiana dawki GKS (mg/kg); - zmiana wartości ESR; - zmiana liczby trombocytów; - zmiana poziomu albumin; - zmiana poziomu hemoglobiny; - zmiana liczby zajętych stawów (małych i dużych); - profil bezpieczeństwa.

Ref.	Typ badania	Populacja – wcześniej stosowane terapie:						Anakinra - dawkovanie^	Oceniane punkty końcowe
		GKS (%)	Czy podano, że wystąpiła oporność/nieprowadzenie/utrzymująca się aktywność choroby po GKS?	DMARDs (jakie, %)	Czy podano, że wystąpiła oporność/nieprowadzenie/utrzymująca się aktywność choroby po DMARDs?	Inhibitory TNFa i/lub tocilizumab	Czy podano, że wystąpiła oporność/nieprowadzenie/utrzymująca się aktywność choroby po tych lekach?		
Ohlsson i wsp. 2008 [21]	Jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne	TAK, (100%) Prednizolon: mediana 1 mg/kg (zakres: 0,4-2)	TAK, aktywna choroba pomimo terapii (niepowodzenie terapii)	TAK, 6 (85,7%), w tym: 6 osób MTX, 4 cyklosporynę, 5 immunoglobulin, dodatkowo 57% stosowało co najmniej 3 różne leki wraz z GKS	TAK, aktywna choroba pomimo terapii (niepowodzenie terapii)	TAK, 4 (57,1%) inhibitory TNF, w tym 2 osoby etanercept i 2 infliximab.	TAK, niepowodzenie terapii	1-2 mg/kg/dobę	- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, remisją choroby, - poprawa w zakresie poszczególnych komponentów uwzględnianych w Core Set Criteria (CRP, ESR, liczba zajętych stawów, liczba stawów z ograniczeniem ruchomości, ocena wpływu choroby na codzienne życie w kwestionariuszu CHAQ, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza/pacjenta); - ocena konieczności dodatkowego stosowania GKS; - ocena parametrów hematologicznych związanych ze stanem zapalnym; - profil bezpieczeństwa.
Gomes i wsp., 2011 [22]	Jednoramienne, obserwacyjne, prospektywne	TAK (95%) Prednizolon (brak informacji)	NIE	TAK (90%) MTX (brak informacji dotyczących dawki)	NIE	TAK, 60% stosowało wcześniej inhibitory TNF	NIE	2 mg/kg/dobę	- normalizacja markerów ostrej fazy; - odpowiedź na poziomie ACRPedi50; - redukcja dawki

Ref.	Typ badania	Populacja – wcześniej stosowane terapie:						Anakinra - dawkowanie^	Oceniane punkty końcowe
		GKS (%)	Czy podano, że wystąpiła oporność/nieprowadzenie/utrzymująca się aktywność choroby po GKS?	DMARDs (jakie, %)	Czy podano, że wystąpiła oporność/nieprowadzenie/utrzymująca się aktywność choroby po DMARDs?	Inhibitory TNFα i/lub tocilizumab	Czy podano, że wystąpiła oporność/nieprowadzenie/utrzymująca się aktywność choroby po tych lekach?		
	tywne.	dotyczących dawki)							GKS; - możliwość stosowania anakinry w monoterapii; - profil bezpieczeństwa;
Lequerre i wsp. 2008 [29]	Jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne	uMIZS TAK, 100% (średnia dawka prednizonu: 0,5 (SD=0,32) mg/kg/dobę)	uMIZS TAK, nadal utrzymująca się aktywność choroby	TAK, 100% (95% MTX, 40% inne DMARDs)	TAK, nadal utrzymująca się aktywność choroby lub niezadowolająca skuteczność	TAK, 70% stosowało wcześniej inhibitor TNF, głównie etanercept	TAK (niezadowolająca skuteczność/brak skuteczności lub działania niepożądane)	1-2 mg/kg/dobę (max. 100 mg/dobę)	- ocena odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem modyfikowanych kryteriów ACRpedi30, 50 i 70/ACR20; - ocena objawów choroby (poszczególnych klinicznych i laboratoryjnych komponentów wchodzących w skład oceny odpowiedzi na leczenie; w tym ocenę nasilenia objawów choroby w skali VAS, kwestionariusz CHAQ) w momencie rozpoczęcia terapii/w czasie terapii anakinrą; - ocena stosowanej dawki anakinry; - ocena jednoczesnego stosowania GKS, DMARDs; - profil bezpieczeństwa.

Ref.	Typ badania	Populacja – wcześniej stosowane terapie:						Anakinra - dawowanie [^]	Oceniane punkty końcowe
		GKS (%)	Czy podano, że wystąpiła oporność/nieprowadzenie/utrzymująca się aktywność choroby po GKS?	DMARDs (jakie, %)	Czy podano, że wystąpiła oporność/nieprowadzenie/utrzymująca się aktywność choroby po DMARDs?	Inhibitory TNFa i/lub tocilizumab	Czy podano, że wystąpiła oporność/nieprowadzenie/utrzymująca się aktywność choroby po tych lekach?		
Atemnke ng i wsp. 2020 [24]	Obserwacyjne, kohortowe prawdopodobnie prospektywne.	TAK – w kohorcie 2: 39 (97,5%) pacjentów w przez zastosowaniem anakinry oraz 26 pacjentów (65%) w skojarzeniu z anakinry.	bd	TAK - w kohorcie 2: DMARDs (w tym MTX): 35 pacjentów (87,5%) w drugiej kohorcie, z czego 16 pacjentów, leczonych MTX otrzymywało także inny DMARD; 20 pacjentów (50%) z drugiej kohorty otrzymywało MTX w skojarzeniu z anakinrą, 7 pacjentów (17,5%) otrzymywało inny DMARD w skojarzeniu z anakinrą.	bd	TAK, - w kohorcie 2: ogółem 31 pacjentów (77,5%) stosowało wcześniej przynajmniej jedną inną terapię biologiczną, głównie etanercept (n=28), tocilizumab (n=6), kanakinumab i infliximab (każdy=1).	bd	bd	- zmiana parametrów klinicznych i laboratoryjnych; - odsetek pacjentów z minimalną aktywnością choroby (MDA) lub remisją wg JADAS, - brak aktywności choroby wg ACR; - przerwanie leczenia; - profil bezpieczeństwa.
Lainka i wsp. 2021 [25]	Obserwacyjne, retrospektywne.	W subpopulacji leczonej anakinrą 53/62 (85%), nie podano jakie.	nie	W grupie leczonej anakinrą 51/62 (82%), w tym metotreksat (76%), cyklosporyna (29%), azatiopryna	nie	W grupie leczonej anakinrą leki biologiczne 31/62 (50%) pacjentów, etanercept (40%), tocilizumab (10%),	nie	bd	- kryteria Wallace; - odpowiedź kliniczna według własnej klasyfikacji opisanej w publikacji; - profil bezpieczeństwa, - przerwanie leczenia.

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Typ badania	Populacja – wcześniej stosowane terapie:						Anakinra - dawkowanie^	Oceniane punkty końcowe
		GKS (%)	Czy podano, że wystąpiła oporność/niepowodzenie/utrzymująca się aktywność choroby po GKS?	DMARDs (jakie, %)	Czy podano, że wystąpiła oporność/niepowodzenie/utrzymująca się aktywność choroby po DMARDs?	Inhibitory TNFα i/lub tocilizumab	Czy podano, że wystąpiła oporność/niepowodzenie/utrzymująca się aktywność choroby po tych lekach?		
				(15%).		adalimumab (5%), rituximab (0%).			
Badanie RCT – uMIZS i AOSD – brak dokładnych danych na temat wcześniej stosowanych terapii									
NCT03265132 [31]-[35]	randomizowane, począłworne, zaślepione „ anakinry vs placebo	Prawdopodobnie 0% GKS (w przypadku punktów końcowych dotyczących stosowania GKS zaznaczono jedynie, że nie było możliwe przeprowadzenie oceny, ponieważ żaden z pacjentów nie stosował wyjściowo tych leków)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	- ocena odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR; - ocena występowania objawów układowych i stawowych; - ocena markerów stanu zapalnego; - farmakokinetyka; - ocena poziomu bólu; - ocena samopoczucia; - rezygnacja z badania; - stosowana dawka GKS; - profil bezpieczeństwa
Pozostałe badania obserwacyjne (brak danych na temat wcześniej stosowanych terapii)									
Giancan e i wsp. 2020 [26]	Jednoramienne, obserwacyjne, prawdopodobnie retrospektywne.	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	- nieciężkie zdarzenia niepożądane o co najmniej umiarkowanym nasileniu (AEs); - poważne zdarzenia niepożądane (SAEs); - zdarzenia o szczególnym

Ref.	Typ badania	Populacja – wcześniej stosowane terapie:						Anakinra - dawkovanie^	Oceniane punkty końcowe
		GKS (%)	Czy podano, że wystąpiła oporność/niepowodzenie/utrzymująca się aktywność choroby po GKS?	DMARDs (jakie, %)	Czy podano, że wystąpiła oporność/niepowodzenie/utrzymująca się aktywność choroby po DMARDs?	Inhibitory TNFα i/lub tocilizumab	Czy podano, że wystąpiła oporność/niepowodzenie/utrzymująca się aktywność choroby po tych lekach?		
									znaczeniu (ESI), w tym MAS (syndrom aktywacji makrofagów) według kryteriów MedDRA wersji 21.1; - czas trwania leczenia anakinrą; - powody przerwania leczenia.

bd – brak danych; GKS – glikokortykosteroidy, DMARD(s) – lek(i) modyfikujące przebieg choroby reumatycznej; MTX – metotreksat; uMIZS – układowa postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów; TNF – czynnik martwicy nowotworów; ^jednocześnie z anakinrą większość pacjentów stosowała też inne leki tj. GKS czy DMARDs – szczegółowe dane na temat stosowanych jednocześnie z anakinrą terapii przedstawiono w rozdziale 14.4 i 14.5.

Szczegółowy opis metodologii i charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów uwzględnionych w ww. badaniach znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania w rozdziale 14.4, natomiast ocena jakości metodologicznej w skali NICE w rozdziale 14.12.

Odpowiedź na leczenie

Ogółem we wszystkich badaniach, za wyjątkiem Zeff i wsp., 2009 [20], Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12] i Giancane i wsp. 2020 [26], przedstawiono dane dotyczące odpowiedzi na leczenie, całkowitej odpowiedzi na leczenie bądź częściowej odpowiedzi na leczenie. Definicje odpowiedzi na leczenie [w tym całkowitej, częściowej] były bardzo zróżnicowane w poszczególnych publikacjach, przez co kumulacja danych jest niemożliwa a uzyskane wyniki należy interpretować z ostrożnością.

W zależności od badania odsetek pacjentów z jakąkolwiek odpowiedzią na leczenie (całkowitą+częściową) wahał się:

- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS od 56% w badaniu Pardeo i wsp., 2013-2015 [6]- [7] do 96,5% w badaniu Vitale i wsp. 2016 [30];
- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS i DMARD/lekami immunosupresyjnymi od 53% w badaniu Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9] do 100% w badaniu Pascual i wsp., 2005 [17];
- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARD/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi od 75% w badaniach Gomes i wsp., 2011 [22], Lequerre i wsp. 2008 [29] do 85,7% w badaniu Ohlsson i wsp. 2008 [21];
- w badaniach, w których włączano też chorych poniżej 2 roku życia od 53% w badaniu Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9] do 77,3% w badaniu Gomes i wsp., 2011 [22].

Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie/remisją wahał się:

- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS od 56% w badaniu Pardeo i wsp., 2013-2015 [6]- [7] do 87,7% w badaniu Vitale i wsp. 2016 [30];
- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS i DMARDs/lekami immunosupresyjnymi od 38% w badaniu Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9] do 100% w badaniu Miettunen i wsp., 2011 [18] (odpowiedź dotyczyła objawów MAS);
- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARD/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi od 10% w badaniu Lequerre i wsp. 2008 [29] do 71,4% w badaniu Ohlsson i wsp. 2008 [21];

- w badaniach, w których uczestniczyli także chorzy do 2 roku życia: od 38% w badaniu Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9] do 50% w badaniu Gomes i wsp., 2011 [22] i NCT03265132 [31]-[35]. W badaniu Lainka i wsp. 2021 [25] 51% pacjentów uzyskało nieaktywną chorobę według kryteriów Wallace.

Tabela 17. Zestawienie wyników z zakresu odpowiedzi na leczenie z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z uMIZS leczonych anakinrą, po niepowodzeniu leczenia GKS lub GKS i DMARDs lub GKS i DMARDs i leków z programu lekowego B.33 (kolorem szarym oznaczono badania, w których część uczestników stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 8 miesiąca do 2 roku życia).

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%) [odp. całkowita+częściowa]	Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie [całkowitą remisją choroby], n (%)	Pacjenci z częściową odpowiedzią na leczenie [częściową remisją], n (%)	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie, n (%)
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS – z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że najbardziej będą odpowiadały niniejszej subpopulacji badania w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji), ale nie stosowało wcześniej DMARDs (lub <50% stosowało wcześniej DMARDs)					
Pardeo i wsp., 2013-2015 [6]- [7]	25	14 (56%)	14 (56%) [nieaktywna choroba -brak aktywnego zapalenia stawów, brak gorączki, wysypki, zapalenia błon surowiczych, splenomegalii i uogólnionej limfadenopatii oraz normalne wartości ESR i CRP z ogólną oceną aktywności choroby przez lekarza wskazującą na brak aktywności choroby]	bd	11 (44%) [brak definicji]
Pardeo i wsp. 2021 [23]	56	bd	41 z 56 pacjentów (73,2%) spełniło kryteria choroby nieaktywnej klinicznie, bez przyjmowania glikokortykosteroidów	bd	15 (26,8%) brak odpowiedzi/brak reakcji na leczenie
Vitale i wsp. 2016 [30]	57 z uMIZS (z 475 ogółem)	55 (96,5%)	Populacja pediatryczna i dorosłych: 50 (87,7%) [całkowita odpowiedź: normalizacja poziomu markerów stanu zapalnego (ESR<15 mm/godz., poziom CRP<0,5 mg/dl) i ustąpienie wszystkich wcześniejszych objawów i oznak choroby]	Populacja pediatryczna i dorosłych: 5 (8,8%) [częściowa odpowiedź: kliniczna poprawa, bez spełnienia kryteriów całkowitej odpowiedzi na leczenie]	2 (3,5%) [niepowodzenie terapii]
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARD - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)					
Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9]	34	18 (53%)	W ostatnim okresie obserwacji: 13 (38%) [całkowita odpowiedź: brak objawów stawowych i układowych, prawidłowe wyniki markerów ostrej fazy przy monoterapii anakinrą]	W ostatnim okresie obserwacji: 5 (14%) [częściowa odpowiedź: aktywność choroby pomimo stosowania anakinry]	16 (47%) [przerwanie stosowania anakinry ze względu na nieskuteczność]
Sag i wsp.	45	-	Spośród osób, które uzyskały remisję 44% stosowało	bd	bd

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%) [*] [odp. całkowita + częściowa]	Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie [całkowitą remisją choroby], n (%)	Pacjenci z częściową odpowiedzią na leczenie [częściową remisją], n (%)	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie, n (%)
2018/2019 [11]-[12]	leczonych anakinrą (z 75 ogółem)		anakinrą (bd na temat odsetka pacjentów z remisją ze wszystkich leczonych anakinrą)		
Gattorno i wsp., 2008 [13]	22	17 (77,3%)	10 (45%) [całkowita odpowiedź - kontrola objawów układowych i stawowych, normalizacja markerów ostrej fazy, pełna, przetrwała kontrola choroby]	7 (32%) [częściowa odpowiedź - skuteczna kontrola objawów układowych, ale objawy stawowe i markery ostrej fazy podwyższone najczęściej pomimo zaobserwowania początkowej poprawy]	4 (18,1%) [brak odpowiedzi na leczenie]
Saccomanno i wsp., 2019 [14]/Tibaldi i wsp., 2018, [15], 2019 [16]	62	-	24 (39%) [całkowita odpowiedź – brak gorączki, ocena aktywności choroby przez lekarza <1, liczba zajętych stawów <1; negatywny wynik CRP, >75% redukcja dawki GKS, względem początkowej.	bd	38 (61%) [brak odpowiedzi na leczenie – przerwanie terapii przed upływem roku z jakichkolwiek przyczyn, za wyjątkiem trwałej remisji choroby]
Pascual i wsp., 2005 [17]	9	9 (100%)	7 (78%) [całkowita remisja]	2 (22%) [częściowa odpowiedź]	0 (0%)
Miettunen i wsp., 2011 [18]	8 z uMIZS i MAS (z ogółem 12)	-	8 (100%) [remisja MAS]	0 (0%)	0 (0%)
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS, DMARDS i inhibitorami TNF i tocilizumabem lub samym tocilizumabem - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej leki biologiczne (Inhibitory TNF i/lub tocilizumab, z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)					
Klein i wsp. 2019 [19]	50	-	3 miesiące: - 8/19 (42%) [JADAS MDA]; - 7/19 (37%) [JADAS remisja]; - 9/19 (47%) [nieaktywna choroba wg Wallace]. 12 miesięcy*: - 62% [JADAS MDA]; - 45% [remisja JADAS]; - 56% [nieaktywna choroba wg Wallace]	bd	bd
Zeft i wsp., 2009 [20]	33	-	bd	bd	bd
Ohlsson i wsp. 2008 [21]	7	6 (85,7%)	5 (71,4%) [remisja]	6 (85,7%) [doskonała odpowiedź na leczenie]	1 (14,3%) [utrzymująca się aktywność choroby]

Referencja	N w grupie leczonej anakiną	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%) [*] [odp. całkowita+częściowa]	Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie [całkowitą remisją choroby], n (%)	Pacjenci z częściową odpowiedzią na leczenie [częściową remisją], n (%)	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie, n (%)
Gomes i wsp., 2011 [22]	20	15 (75%)	10 (50%) [odpowiedź ACRPedi 50+brak objawów układowych, normalizacja markerów stanu zapalnego SAA, CRP]	5 (25%) [brak definicji]	5 (25%) [brak odpowiedzi] 3 (15%) [wtórna utrata odpowiedzi]
Lequerre i wsp. 2008 [29]	20 z uMIZS (z 35 ogółem)	Początkowo: 15 (75%) [pewna poprawa] W ostatnim okresie obserwacji: 15 (75%)	Ustąpienie objawów systemowych+ ACRPedi50 lub ACRPedi70 [całkowita odpowiedź na leczenie] 3 miesiące 5 (25%) i 0% 6 miesięcy: 5 (25%) i 2 (10%) W ostatnim okresie obserwacji: 4 (20%) i 2 (10%)	Ustąpienie objawów systemowych +ACR Pedi30 [częściowa odpowiedź na leczenie] 3 miesiące: 11/20 (55%) 6 miesięcy: 10 (50%) W ostatnim okresie obserwacji: 9 (45%)	bd
Atemnkeng i wsp. 2020 [24]	51	-	3 miesiące (obie kohorty – w tym jedna spełniająca kryteria włączenia do analizy klinicznej): - 42% [JADAS MDA]; - 37% [JADAS remisja]; - 57% [nieaktywna choroba wg ACR]. 12 miesięcy (obie kohorty): - 62% [JADAS MDA]; - 45% [remisja JADAS]; - 65% [nieaktywna choroba wg ACR]. 18 miesięcy (kohorta 2 – spełniająca kryteria włączenia do analizy klinicznej pod względem stosowanych wcześniej terapii): - 60% [wg JADAS MDA]; - 46,7% [remisja JADAS]; - powyżej 70% [nieaktywna choroba wg ACR]. 24 miesiące: - 60% [wg JADAS MDA]; - 45% [remisja JADAS]; - 70% [nieaktywna choroba wg ACR].	bd	bd
Lainka i wsp. 2021 [25]	84	-	28/55 (51%) nieaktywną chorobę wg kryteriów Wallace (tj. brak zapalenia stawów, brak gorączki, brak wysypki, brak zapalenia błon surowiczych,	54/80 (68%) – dobra odpowiedź kliniczna [objawy aktywnej choroby ustąpiły (tj. gorączka wysypka,	bd

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%) [*] [odp. całkowita+częściowa]	Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie [całkowitą remisją choroby], n (%)	Pacjenci z częściową odpowiedzią na leczenie [częściową remisją], n (%)	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie, n (%)
			splenomegalii, limfadenopatii, zapalenia błony naczyniowej oka, normalizacja ESR i CRP, brak aktywności choroby w ocenie lekarza) w ciągu 12 miesięcy	adenopatii, splenomegalia, zapalenie błon surowiczych, zapalenie stawów) a markery stanu zapalnego (CRP i ESR) uległy poprawie o co najmniej 50%, a odpowiedź utrzymywała się przez co najmniej miesięcy]	
Badanie RCT – uMIZS i AOSD (większość uMIZS)– brak dokładnych danych na temat wcześniej stosowanych terapii					
NCT03265132 [31]-[35]	Anakinra (N=6) vs placebo (N=6; w analizie skuteczności uwzględniono N=5)	bd	Anakinra vs placebo: Pacjenci z chorobą nieaktywną (tydzień 12): 50% vs 0%	Anakinra vs placebo: - ACR30 bez gorączki związanej z chorobą w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2: 100% vs 0%, p=0,0022 - ACR50 bez gorączki w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2: 100% vs 0%; - ACR70 bez gorączki w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2: 100% vs 0%; - Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR90 bez gorączki w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2: 83% vs 0%	bd
Badanie obserwacyjne - brak danych na temat wcześniej stosowanych terapii					
Giancane i wsp. 2020 [26]	306	-	bd	bd	bd

bd – brak danych; ^{*}w przypadku, gdy w publikacji referencyjnej nie przedstawiono danych z zakresu ogólnej odpowiedzi na leczenie (całkowitej+częściowej), wynik obliczany był przez autorów Analizy; #w referencji na wykresie przedstawiono również wyniki po 36 miesiącach, niemniej jednak nie było możliwości precyzyjnego odczytania wartości liczbowych.

Objawy kliniczne choroby i markery stanu zapalnego

W niniejszej sekcji oceniono wpływ terapii anakinrą na najbardziej charakterystyczne ogólnoustrojowe objawy kliniczne AOSD, takie jak gorączka i wysypka, jak również na poziom markerów stanu zapalnego, w tym ESR, poziom białka CRP, ferrytyny czy odsetek neutrofilów.

łącznie:

- w 4 badaniach oceniono odsetek pacjentów z gorączką czy wysypką bądź przekroczeniem norm poziomu markerów stanu zapalnego przed i po leczeniu anakinrą: Pascual i wsp., 2005 [17] i Miettunen i wsp., 2011 [18] i Zeft i wsp. 2009 [20], Lainka i wsp. 2021 [25];
- w 5 badaniach oceniano zmiany poziomu CRP i/lub ESR przed i po leczeniu anakinrą: Zeft i wsp., 2009 [20], Ohlsson i wsp. 2008 [21], Miettunen i wsp., 2011 [18] i Lequerre i wsp. 2008 [29], Lainka i wsp. 2021 [25].

W badaniu NCT03265132 [31]-[35] oceniano odsetek pacjentów z wysypką czy gorączką, a także zmianę poziomu CRP w czasie terapii anakinrą w porównaniu z placebo.

W badaniu Pascual i wsp., 2005 [17] odsetek pacjentów z gorączką/wysypką obniżył się drastycznie z 77,8% do 0% w wyniku terapii anakinrą. Z kolei w badaniu Miettunen i wsp., 2011 [18], u pacjentów z MAS, odsetek pacjentów z przekroczeniem norm poziomu CRP z wyjściowo 100%, obniżył się po 5 dniach terapii anakinrą do 12,9%, a proporcja chorych z przekroczonym poziomem ferrytyny z wyjściowo 100% do 50% po 14 dniach leczenia.

U wszystkich (100%) pacjentów, którzy mieli gorączkę i wysypkę w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą w badaniu Zeft i wsp. 2009 [20] doszło do poprawy tych objawów w wyniku terapii analizowaną interwencją (w badaniu uczestniczyli chorzy od 10 miesiąca życia).

W badaniu Lainka i wsp. 2021 [25], w wyniku terapii anakinrą odsetek pacjentów z gorączką czy zajęciem skóry obniżył się blisko 3-krotnie, względem stanu sprzed terapii. Również w badaniu NCT03265132 [31]-[35], odsetek pacjentów z gorączką czy wysypką był niższy podczas stosowania anakinry, w porównaniu z placebo.

Poziom markerów stanu zapalnego, tj. wskaźnika ESR i CRP uległ znacznemu obniżeniu w czasie leczenia analizowaną interwencją.

Średnia wartość wskaźnika ESR uległa ponad 2-krotnemu obniżeniu w wyniku terapii anakinrą w badaniu Zeft i wsp., 2009 [20] (z wyjściowo 56 mm/godz. do 26 mm/godz), badaniu Lequerre i wsp. 2008 [29] (z wyjściowo 51,9 mm/godz do 24,4 mm/godz) oraz Lainka i wsp. 2021 [25] (w wyjściowo 44,5 mm/godz do 18 mm/godz).

Z kolei w badaniu Ohlsson i wsp. 2008 [21] po 12 miesiącach leczenia anakinrą wskaźnik ESR uległ około 10-krotnemu obniżeniu, od mediany wynoszącej wyjściowo 103 mm/godz. do 9 mm/godz.

Zaobserwowano również około 2-krotne obniżenie poziomu białka CRP w badaniu Lequerre i wsp. 2008 [29], z wyjściowo 78,9 mg/l do 25,5 mg/l a także około 3-krotne obniżenie w badaniu Lainka i wsp. 2021 [25], z wyjściowo 48,7 mg/l do 17,1 mg/l. Spektakularne obniżenie poziomu ferrytyny wykazano już 5 dni po zastosowaniu anakinry w badaniu Miettunen i wsp., 2011 [18], w którym uczestniczyli pacjenci z uMIZS i MAS (z wyjściowo 152,4 mg/l do 6,6 mg/l).

Tabela 18. Zestawienie wyników z zakresu odsetka pacjentów z poszczególnymi objawami systemowymi (gorączką i wysypką) oraz nieprawidłowym poziomem markerów stanu zapalnego, przed i po terapii anakinrą, z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z uMIZS, po niepowodzeniu leczenia GKS lub GKS i DMARDs lub GKS i DMARDs i leków z programu lekowego B.33 (kolorem szarym oznaczono badania, w których część uczestników stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 8 miesiąca do 2 roku życia).

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Gorączka, n (%)		Wysypka, n (%)		Markery stanu zapalnego (ESR, CRP, ferrytyna, neutrofile) – pacjenci z przekroczeniem norm, n (%)	
		Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS – z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że najbardziej będą odpowiadały niniejszej subpopulacji badania w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji), ale nie stosowało wcześniej DMARDs (lub <50% stosowało wcześniej DMARDs)							
Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7]	25	23 (92%)	bd	19 (76%)	bd	ESR: 25 (100%) CRP: 24 (96%) Ferrytyna: 71% Neutrofile [liczba]: 52%	bd
Pardeo i wsp. 2021 [23]	56	52 (92,9%)	bd	45 (80,4%)	bd	bd	bd
Vitale i wsp. 2018 [30]	57 z uMIZS (z 475 ogółem)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARD - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)							
Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9]	34	28 (82,4%)	bd	20 (58,8%)	bd	bd	bd
Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12]	45 leczonych anakinrą (z 75 ogółem)	100%*	bd	bd*	bd	bd*	bd
Gattorno i	22	17 (77,3%)	bd	12 (54,5%)	bd	bd	bd

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Gorączka, n (%)		Wysypka, n (%)		Markery stanu zapalnego (ESR, CRP, ferrytyna, neutrofile) – pacjenci z przekroczeniem norm, n (%)	
		Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą
wsp., 2008 [13]							
Saccomanno i wsp., 2019 [14]/Tibaldi i wsp., 2018, [15], 2019 [16]	62	48 (77%)	bd	25 (40%)	bd	bd	bd
Pascual i wsp., 2005 [17]	9	7 (77,8%)^	0 (0%)	7 (77,8%)^	bd	ESR: 9 (100%)	ESR: 1 (11,1%)
Miettunen i wsp., 2011 [18]	8 z uMIZS i MAS (z ogółem 12)	bd	bd	bd	bd	CRP: 7/7 (100%)# Ferrytyna: 8 (100%)	CRP: 3/7 (12,9%)# Ferrytyna: 4 (50%)
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS, DMARDS i inhibitorami TNF i tocilizumabem lub samym tocilizumabem - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej leki biologiczne (Inhibitory TNF i/lub tocilizumab, z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)							
Klein i wsp. 2019 [19]	50	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zeft i wsp., 2009 [20]	33	33 (100%) [przed lub w trakcie terapii anakinrą], w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą 7 osób miało gorączkę	Poprawa u 100% (7/7)	33 (100%) [przed lub w trakcie terapii anakinrą], w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą 7 osób miało wysypkę	Poprawa u 100% (7/7)	bd	bd
Ohlsson i wsp. 2008 [21]	7	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Gomes i wsp., 2011 [22]	20	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Lequerre i wsp. 2008 [29]	20 z uMIZS (z 35 ogółem)	9 (45%)	bd\$	8 (40%)	bd#	bd	bd
Atemnkeng i	51	8 (72,7%) i 7	bd	6 (54,5%) i 5 (12,5%) w	bd	bd	bd

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Gorączka, n (%)		Wysypka, n (%)		Markery stanu zapalnego (ESR, CRP, ferrytyna, neutrofile) – pacjenci z przekroczeniem norm, n (%)	
		Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą
wsp. 2020 [24]		(17,5%) w 1. i 2. grupie		1. i 2. grupie			
Lainka i wsp. 2021 [25]	84	90%	28%	Zajęcie skóry: 71%	Zajęcie skóry: 25%	bd	bd
Badanie RCT – uMIZS i AOSD – brak danych na temat wcześniej stosowanych terapii							
NCT0326513 2 [31]-[35]	Anakinra (N=6) vs placebo (N=6; w analizie skuteczności uwzględniono N=5)	Anakinra vs placebo: - brak gorączki w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2: 100% vs 0% - brak gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1: 100% vs 80%		Anakinra vs placebo: - brak wysypki (tydzień 2): 83,3% vs 50%		bd	
Badanie obserwacyjne - brak danych na temat wcześniej stosowanych terapii							
Giancane i wsp. 2020 [26]	306	bd		bd		bd	

bd – brak danych; *brak wyodrębnionych danych dla subpopulacji leczonej anakinrą; ^ pacjenci z gorączką/wysypką; #dane dla subpopulacji z uMIZS obliczone na podstawie danych z publikacji referencyjnej; \$ w referencji podano jedynie, że u 14 pacjentów ustąpiły objawy układowe (gorączka i wysypka).

Tabela 19. Zestawienie wyników dotyczących zmiany poziomu markerów stanu zapalnego (ESR, CRP) przed i po terapii anakinrą, z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z uMIZS, po niepowodzeniu leczenia GKS lub GKS i DMARDs lub GKS i DMARDs i leków z programu lekowego B.33 (kolorem szarym oznaczono badania, w których część uczestników stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 8 miesiąca do 2 roku życia).

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	ESR, średnia (SD)		CRP, średnia (SD)	
		Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS – z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że najbardziej będą odpowiadały niniejszej subpopulacji badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji), ale nie stosowało wcześniej DMARDs (lub <50% stosowało wcześniej DMARDs)					
Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7]	25	82 [IQR: 65-100] mm/godz.	bd	13,6 [IQR: 8,6- 15,8] mg/dl	bd
Pardeo i wsp. 2021 [23]	56	63 [IQR: 48–76] mm/godz.	bd	9,3 [IQR: „7– 17,7] mg/dl	bd
Vitale i wsp. 2016 [30]	57 z uMIZS (z 475 ogółem)	bd	bd	bd	bd
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARD - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)					
Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9]	34	bd	bd	bd	bd
Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12]	45 leczonych anakinrą (z 75 ogółem)	bd*	bd	bd*	bd
Gattorno i wsp., 2008 [13]	22	bd	bd	CRP: 1,3-23,4 mg/dl	bd
Saccomanno i wsp., 2019 [14]/Tibaldi i wsp., 2018, [15], 2019 [16]	62	Mediana: 61,5 [IQR: 51-77) mm/godz.	bd	Mediana: 9,7 (IQR: 5,3-13,8) mg/dl	bd
Pascual i wsp., 2005 [17]	9	bd	bd	bd	bd
Miettunen i wsp., 2011 [18]	8 z uMIZS i MAS (z ogółem 12)	bd	bd	152,4 mg/l^	Po 5 dniach: 6,6 mg/l^
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS, DMARDs i inhibitorami TNF i tocilizumabem lub samym tocilizumabem - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej leki biologiczne (Inhibitory TNF i/lub tocilizumab, z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)					
Klein i wsp. 2019 [19]	50	bd	bd	bd	bd
Zeft i wsp., 2009 [20]	33	56 (24) mm/godz.	1-2 miesiąc: 21 (20) mm/godz. 3-4 miesiąc: 26 (24) mm/godz.	bd	bd
Ohlsson i wsp. 2008 [21]	7	Mediana: 103 (zakres: 28-155)	1 miesiąc: Mediana: 12 (zakres:	bd	bd

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	ESR, średnia (SD)		CRP, średnia (SD)	
		Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą
		mm/godz.	11-38) mm/godz. 3 miesiące: Mediana: 10 (zakres: 5-12) mm/godz. 6 miesięcy: Mediana: 7 (5-44) mm/godz. 12 miesięcy Mediana: 9 (zakres: 7-12) mm/godz.		
Gomes i wsp., 2011 [22]	20	bd	bd	bd	bd
Lequerre i wsp. 2008 [29]	20 z uMIZS (z 35 ogółem)	51,9 (SD=28,8) mm/godz.	24,4 (SD=29,9) mm/godz.	78,9 (SD=42,3) mg/l	25,5 (SD=29,9) mg/l
Atemnkeng i wsp. 2020 [24]	51	63,4±23,3 oraz 30,5±25,4 mm/godz w 1. i 2. grupie	Istotna statystycznie poprawa	108,6±73,3 oraz 50,2±55 mg/L w 1. i 2. grupie	Istotna statystycznie poprawa
Lainka i wsp. 2021 [25]	84	n=48, 44,5 (1-106)	n=75, 18 (1-125)	n=51, 48,7 mg/l (0-531)	n=78, 17,1 mg/l(0 - 178,4)
Badanie RCT – uMIZS i AOSD – brak danych na temat wcześniej stosowanych terapii					
NCT03265132 [31]-[35]	Anakinra (N=6) vs placebo (N=6; w analizie skuteczności uwzględniono N=5)	bd		Anakinra vs placebo: - zmiana poziomu CRP względem wartości wyjściowej (tydzień 2), średnia (SD) [mg/l]: -126,670 (66,697) vs -33,904 (64,393), p<0,05	
Badanie obserwacyjne - brak danych na temat wcześniej stosowanych terapii					
Giancane i wsp. 2020 [26]	306	bd		bd	

bd – brak danych; *brak wyodrębnionych danych dla subpopulacji leczonej anakinrą, ^dane dla subpopulacji z uMIZS obliczono na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Nasilenie objawów stawowych

Nasilenie objawów stawowych mierzone liczbą stawów z aktywnym procesem zapalnym/tkliwych/obrzękniętych stawów przed i po terapii anakinrą oceniano w 3 badaniach Zeft i wsp., 2009 [20], Ohlsson i wsp. 2008 [21], Lequerre i wsp. 2008 [29] w subpopulacji pacjentów z aktywną chorobą po terapii GKS, DMARDs/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi.

W badaniu Zeft i wsp., 2009 [20], w którym uwzględniono również pacjentów poniżej 2 roku życia, średnia liczba stawów z aktywnym procesem chorobowym obniżyła się z wyjściowo 9,3 do 4,5 po 3-4 miesiącach terapii.

Z kolei w badaniu Ohlsson i wsp. 2008 [21] mediana liczby stawów z aktywnym procesem chorobowym obniżyła się z wyjściowo 8 do 0 po 12 miesiącach leczenia. Średnia liczba zarówno

tkliwych jak i obrzękniętych stawów uległa blisko 2-krotnemu obniżeniu w wyniku terapii anakinrą w badaniu Lequerre i wsp. 2008 [29].

W publikacji Pascual i wsp., 2005 [17] nie przedstawiono informacji o wyjściowej liczbie stawów objętych procesem chorobowym, natomiast podkreślono, że u 6/8 pacjentów z zapaleniem stawów ustąpiło ono całkowicie, a u 2 pozostałych – nastąpiła częściowa poprawa.

Tabela 20. Zestawienie wyników dotyczących średniej liczby z tkliwych i obrzękniętych stawów przed i po terapii anakinrą, z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z uMIZS, po niepowodzeniu leczenia GKS lub GKS i DMARDs lub GKS i DMARDs i leków z programu lekowego B.33 (kolorem szarym oznaczono badania, w których część uczestników stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 8 miesięcy do 2 roku życia).

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Tkliwe stawy, średnia (SD)		Obrzęknięte stawy, średnia (SD)	
		Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS – z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że najbardziej będą odpowiadały niniejszej subpopulacji badania w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji), ale nie stosowało wcześniej DMARDs (lub <50% stosowało wcześniej DMARDs)					
Pardeo i wsp. 2013- 2015 [6]-[7]	25	Stawy z aktywnym procesem chorobowym przed terapią: 3 (IQR: 2-7) Po terapii: bd			
Pardeo i wsp. 2021 [23]	56	Stawy z aktywnym procesem chorobowym przed terapią: 2 (IQR: 1-4) Po terapii: bd			
Vitale i wsp. 2016 [30]	57 z uMIZS (z 475 ogółem)	bd	bd	bd	bd
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARD - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)					
Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9]	34	Stawy z aktywnym procesem chorobowym przed terapią: 12,3 (zakres: 1-80) Po terapii: bd			
Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12]	45 leczonych anakinrą (z 75 ogółem)	bd*	bd	bd*	bd
Gattorno i wsp., 2008 [13]	22	Stawy z aktywnym procesem chorobowym przed terapią: 2-55 Po trapii: bd.			
Saccomanno i wsp., 2019 [14]/Tibaldi i wsp., 2018, [15], 2019 [16]	62	Stawy z aktywnym procesem chorobowym przed terapią: mediana: 3 (IQR: 0-10) Po terapii: bd.			
Pascual i wsp., 2005 [17]	9	U 6/8 pacjentów z zapaleniem stawów ustąpiło ono całkowicie, a u 2 pozostałych – nastąpiła częściowa poprawa.			
Miettunen i wsp., 2011 [18]	8 z uMIZS i MAS (z ogółem 12)	bd	bd	bd	bd

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Tkliwe stawy, średnia (SD)		Obrzęknięte stawy, średnia (SD)	
		Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS, DMARDS i inhibitorami TNF i tocilizumabem lub samym tocilizumabem - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej leki biologiczne (Inhibitory TNF i/lub tocilizumab, z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)					
Klein i wsp. 2019 [19]	50	bd	bd	bd	bd
Zeft i wsp., 2009 [20]	33	Stawy z aktywnym procesem chorobowym przed terapią: 9,3 (SD=9,5) Po terapii: 1-2 miesiąc: 6,0 (SD=9,2) 3-4 miesiąc: 4,5 (6,8)			
Ohlsson i wsp. 2008 [21]	7	Stawy z aktywnym procesem chorobowym przed terapią: mediana 8 (zakres: 0-16) Po 1 miesiącu: mediana: 2 (zakres: 0-7) Po 3 miesiącach: mediana: 0 (zakres: 0-34) Po 6 miesiącach: mediana: 0 (zakres: 0-8) Po 12 miesiącach: mediana: 0 (zakres: 0-20) Stawy z ograniczoną ruchomością przed terapią: mediana 0 (zakres: 0-8) Po 1 miesiącu: mediana: 0 (zakres: 0-12) Po 3 miesiącach: mediana: 0 (zakres: 0-1) Po 6 miesiącach: mediana: 0 (zakres: 0-10) Po 12 miesiącach: mediana: 0 (zakres: 0-27)			
Gomes i wsp., 2011 [22]	20	bd	bd	bd	bd
Lequerre i wsp. 2008 [29]	20 z uMIZS (z 35 ogółem)	20,5 (14,7)	9,9 (22,5)	18,1 (15,1)	10,7 (19,7)
Atemnkeng i wsp. 2020 [24]	51	bd	bd	bd	bd
Lainka i wsp. 2021 [25]	84	bd	bd	bd	bd
Badanie RCT – uMIZS i AOSD – brak danych na temat wcześniej stosowanych terapii					
NCT03265132 [31]-[35]	Anakinra (N=6) vs placebo (N=6; w analizie skuteczności ci uwzględni no N=5)	bd	bd	bd	bd
Badanie obserwacyjne - brak danych na temat wcześniej stosowanych terapii					
Giancane i wsp. 2020 [26]	306	bd	bd	bd	bd

bd – brak danych; *brak wyodrębnionych danych dla subpopulacji leczonej anakinrą.

Redukcja dawki stosowanych GKS

Glikokortykosteroidy (GKS) są często stosowane w leczeniu uMIZS, niemniej jednak wywołują liczne działania niepożądane, w tym wzrost ryzyka infekcji, a także wpływają negatywnie na gęstość kości i wzrost, stąd ograniczenie ich stosowania stanowi istotny aspekt w ocenie skuteczności anakinry. Dane dotyczące redukcji dawki/zniesienia konieczności stosowania GKS w populacji pacjentów z uMIZS leczonych anakinrą przedstawiono w badaniach: Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7], Zeft i wsp., 2009 [20], Ohlsson i wsp. 2008 [21], Gomes i wsp., 2011 [22], Saccomanno i wsp., 2019 [14]/Tibaldi i

wsp., 2018, [15], 2019 [16], Pascual i wsp., 2005 [17], Miettunen i wsp., 2011 [18] oraz Lequerre i wsp. 2008 [29], Pardeo i wsp. 2021 [23], Lainka i wsp. 2021 [25]. W badaniu Gattorno i wsp., 2008 [13], w którym uczestniczyli pacjenci od 11 miesiąca życia nie odniesiono się wprost do stosowania GKS, jednakże podano informację, że u 45,5% chorych możliwe było odstawienie wszystkich dodatkowych leków poza anakinrą.

W badaniu Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7], w którym uczestniczyli pacjenci z utrzymującą się aktywnością choroby po GKS, przerwanie stosowania GKS było możliwe u 10/25 pacjentów a redukcja dawki u 4/25 chorych. Z kolei w badaniu Pardeo i wsp. 2021 [23] podano, że spośród 41 osób, które odpowiedziały na leczenie, 34 osiągnęły okres obserwacji ≥ 12 miesięcy i u wszystkich choroba pozostawała nieaktywna klinicznie, bez stosowania glikokortykosteroidów po 12 miesiącach.

W populacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARDs i lekami biologicznymi, których część uczestników stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 8 miesiąca do 2 roku życia, w wyniku terapii anakinrą możliwe było około 2-krotne obniżenie dawki predyzonu [lub ekwiwalentu] w badaniu Zeft i wsp., 2009 [20], a w badaniu Gomes i wsp., 2011 [22] dawkę GKS zedukowano u 70% pacjentów, a u 5% możliwe było ich całkowite odstawienie.

W populacji ogólnej pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARDs i lekami biologicznymi w badaniu Ohlsson i wsp. 2008 [21] mediana dawki prednizonu z 1 mg/kg po 12 miesiącach terapii anakinrą obniżyła się do 0 mg/kg; podobnie jak w badaniu w populacji po niepowodzeniu GKS i DMARD Saccomanno i wsp., 2019 [14]/Tibaldi i wsp., 2018, [15], 2019 [16] – z wyjściowo 0,5 mg/kg do 0 mg/kg. Około 2-krotne obniżenie średniej dawki GKS w wyniku leczenia anakinrą odnotowano również w badaniu Lequerre i wsp. 2008 [29], z wyjściowo 0,5 mg/kg do 0,24 mg/kg (osoby oporne na leczenie GKS, DMARDs i lekami biologicznymi). Z kolei w publikacji Pascual i wsp., 2005 [17], u 6/9 pacjentów możliwe było obniżenie dawki prednizonu, całkowite odstawienie u 1/9, a całkowite odstawienie metyloprednizolonu dożylnego u wszystkich 7 pacjentów wyjściowo go stosujących (osoby po niepowodzeniu GKS i DMARD).

Tabela 21. Zestawienie wyników dotyczących stosowania GKS przed i po terapii anakinrą, z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z uMIZS, po niepowodzeniu GKS lub GKS i DMARDs lub GKS i DMARDs i leków z programu lekowego B.33 (kolorem szarym oznaczono badania, w których część uczestników stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 8 miesiąca do 2 roku życia).

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Przed terapią	Po terapii	
			Redukcja dawki GKS	Przerwanie stosowania GKS
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS – z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że najbardziej będą odpowiadały niniejszej subpopulacji badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji), ale nie stosowało wcześniej DMARDs (lub <50% stosowało wcześniej DMARDs)				
Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]- [7]	25	14 (56%), Prednizon: mediana 0,9 (IQR: 0,5-1,4) mg/kg	U 4 pacjentów bez całkowitej odpowiedzi (nieaktywnej choroby) na leczenie, redukcja dawki do 0,04 mg/kg/dobę	Ogółem 10 (40%) w tym 6 z całkowitą odpowiedzią na terapię anakinrą i 4 bez całkowitej odpowiedzi na terapię anakinrą
Pardeo i wsp. 2021 [23]	56	W momencie rozpoczęcia terapii anakinrą: 42 (75%), w dawce 1,8 (IQR: 0,8-2,0)-mg/kg/dobę	bd	Spośród 41 osób, które odpowiedziały na leczenie, 34 osiągnęło okres obserwacji ≥12 miesięcy i u wszystkich choroba pozostawała nieaktywna klinicznie, bez stosowania glikokortykoidów po 12 miesiącach.
Vitale i wsp. 2016 [30]	57 z uMIZS (z 475 ogółem)	bd	bd	bd
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARD - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)				
Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9]	34	33 (97%), prednizon 0,87 (zakres: 0,1-3) mg/kg	bd	bd
Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12]	45 leczonych anakinrą (z 75 ogółem)	bd	bd	bd*
Gattorno i wsp., 2008 [13]	22	22 (100%) Prednizon 0,2-3 mg/kg/dobę	Po terapii – odstawienie wszystkich dodatkowych leków poza anakinrą – 45,5% (10)	
Saccomanno i wsp., 2019 [14]/Tibaldi i wsp., 2018, [15], 2019 [16]	62	92%; Prednizon: mediana: 0,5 (IQR: 0,2- 1,0) mg/kg/dobę	- u pacjentów z odpowiedzią na leczenie: prednizon: 0 (IQR:0-0,14) mg/kg/dobę; - u pacjentów z brakiem odpowiedzi: 0 (IQR:0- 0,16) mg/kg/dobę	- spośród 24 pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie 18 zaprzestano stosowania dodatkowo jakichkolwiek leków, a 6 stosowało niskie dawki GKS i/lub DMARDs wraz z anakinrą
Pascual i wsp., 2005 [17]	9	9 (100%) prednizon doustnie; 7 (77,8%) metyloprednizonol dożylnie	Prednizon doustny – 6 pacjentów	Prednizon doustny- odstawienie: 1 (11,1%) Metyloprednizonol dożylny – odstawienie: 7/7 (100%)
Miettunen i wsp., 2011 [18]	8 z uMIZS i MAS (z ogółem 12)	bd	bd	6 (75%)
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS, DMARDs i inhibitorami TNF i tocilizumabem lub samym tocilizumabem - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej leki biologiczne				

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Przed terapią	Po terapii	
			Redukcja dawki GKS	Przerwanie stosowania GKS
(Inhibitory TNF i/lub tocilizumab, z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)				
Klein i wsp. 2019 [19]	50	bd	bd	bd
Zeft i wsp., 2009 [20]	33	27 (84%), głównie prednizon 0,40 (SD=0,39) mg/kg [ekwiwalent prednizonu]	Po 1-2 miesiącach: 0,17 (SD=0,22) mg/kg ekwiwalentu prednizonu; Po 3-4 miesiącach: 0,13 (SD=0,18) ekwiwalentu prednizonu	bd
Ohlsson i wsp. 2008 [21]	7	7 (100%) Prednizon: mediana: 1 (zakres: 0,4-2) mg/kg	1 miesiąc: Mediana: 0,75 (zakres: 0,2-1) mg/kg 3 miesiące: Mediana: 0,4 (zakres: 0-0,1) mg/kg 6 miesięcy: Mediana: 0 (zakres: 0- 0,25) mg/kg 12 miesięcy: Mediana: 0 (0-0,25) mg/kg	bd
Gomes i wsp., 2011 [22]	20	Prawdopodobnie 19 (95%)	Redukcja u 14 (70%)	1 (5%)
Lequerre i wsp. 2008 [29]	20 z uMIZS (z 35 ogółem)	GKS: 0,50 (SD=0,32) mg/kg/dobę	0,24 (SD=0,22) mg/kg/dobę	bd
Atemnkeng i wsp. 2020 [24]	51	bd	bd	bd
Lainka i wsp. 2021 [25]	84	n=62, 53/62 (85%)	bd	W czasie terapii: 64/84 (76%) Po terapii: n=51, 31/51 (61%)
Badanie RCT – uMIZS i AOSD – brak danych na temat wcześniej stosowanych terapii				
NCT03265132 [31]-[35]	Anakinra (N=6) vs placebo (N=6; w analizie skuteczności uwzględniono N=5)	Nie przeprowadzono analizy punktów końcowych związanych ze stosowaniem GKS ponieważ jednocześnie z anakinrą żaden z pacjentów ich nie stosował	bd	bd
Badanie obserwacyjne - brak danych na temat wcześniej stosowanych terapii				
Giancane i wsp. 2020 [26]	306	bd	bd	bd

bd – brak danych; *brak wyodrębnionych danych w subpopulacji leczonej anakinrą.

Podsumowanie pozostałych danych z zakresu skuteczności klinicznej z badań o niższej wiarygodności:

- **stosowanie anakinry u pacjentów z uMIZS z objawami MAS prowadzi do poprawy jego objawów już w początkowym okresie leczenia** (Ohlsson i wsp. 2008 [21], Miettunen i wsp., 2011 [18]);
- **objawy układowe, takie jak gorączka i wysypka ulagają poprawie już w początkowym okresie leczenia anakinrą** (Zeft i wsp., 2009 [20]; Pascual i wsp., 2005 [17]);
- **u pacjentów, którzy osiągnęli długotrwałą remisję choroby jest możliwe odstawienie terapii anakinrą**; w badaniu Pardeo i wsp., 2013-2015 [6]-[7] było to możliwe u 9/25 chorych;

- **porównanie cech wyjściowych między pacjentami z całkowitą odpowiedzią kliniczną oraz bez niej wykazało, że grupa z korzystniejszym wynikiem leczenia charakteryzowała się krótszym czasem trwania choroby, mniejszą liczbą aktywnych stawów, większą częstością występowania zapalenia błon surowiczych, wyższym poziomem ferrytyny i bardziej zaawansowanymi objawami układowymi w badaniu Saccomanno i wsp., 2019 [14]/ Tibaldi i wsp., 2018, [15], 2019 [16].**

Profil bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania anakinry w populacji pacjentów z uMIZS, opornym na leczenie przedstawiono we wszystkich badaniach, z wyjątkiem Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12].

W zależności od badania trwałe przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano w zakresie:

- od 0-9% pacjentów w badaniach Gomes i wsp., 2011 [22], Miettunen i wsp., 2011 [18], Lequerre i wsp. 2008 [29], Pardeo i wsp. 2021 [23], Lainka i wsp. 2021 [25];
- od 10-20% pacjentów w badaniach Ohlsson i wsp. 2008 [21], Saccomanno i wsp., 2019 [14]/Tibaldi i wsp., 2018, [15], 2019 [16], Giancane i wsp. 2020 [26] (brak danych czy trwale);
- >20% w badaniu Zeff i wsp., 2009 [20].

W ogólnej populacji pacjentów z uMIZS, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały:

- reakcje w miejscu podania, o najczęściej łagodnym nasileniu;
- infekcje, w tym reaktywacje utajonych wirusów,
- reakcje skórne;
- podwyższona aktywność enzymów wątrobowych;
- przemijające bóle głowy.

Ciężkie zdarzenia niepożądane były raportowane rzadko; należały do nich ciężkie reakcje w miejscu podania, MAS czy infekcja trzewna.

W badaniu Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9] odnotowano 2 zgony wśród pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie, z powodu ostrego, bakteryjnego zapalenia opon mózgowych i niewydolności wielonarządowej po przebytych MAS. W badaniu Giancane i wsp. 2020 [26] nie odnotowano zgonów podczas leczenia anakinrą, podczas gdy 3 zgony nastąpiły po zaprzestaniu leczenia anakinrą (po 5 miesiącach, 3 latach i 5 latach po zaprzestaniu).

Tabela 22. Zestawienie wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa anakinry, z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z uMIZS, po niepowodzeniu leczenia GKS lub GKS i DMARDs lub GKS i DMARDs i leków z programu lekowego B.33 (kolorem szarym oznaczono badania, w których część uczestników stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 8 miesiąca do 2 roku życia).

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Przerwanie terapii z powodu AE	Najważniejsze dane dot zdarzeń niepożądanych ogółem	Najważniejsze dane dot ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS – z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że najbardziej będą odpowiadali niniejszej subpopulacji badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji), ale nie stosowało wcześniej DMARDs (lub <50% stosowało wcześniej DMARDs)				
Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7]	25	bd	- reakcje w miejscu podania: 2 (8%)	brak
Pardeo i wsp. 2021 [23]	56	U 1 pacjenta z grupy odpowiadającej na leczenie zaprzestano stosowania anakinry z powodu zdarzenia niepożądanego (podejrzewana reakcja alergiczna z dusznością) po 9 miesiącach leczenia	- reakcja w miejscu podania 3/56 pacjentów (5%)	Dwudziestu trzech z 56 pacjentów (41,1%) miało ≥1 epizod zespołu aktywacji makrofagów przed leczeniem anakinrą, przy czym 2 z tych 23 pacjentów miało 1 epizod MAS podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia analizowaną substancją.
Vitale i wsp. 2018 [30]	57 z uMIZS (z 475 ogółem)	bd	bd	W subpopulacji pacjentów z uMIZS leczonych anakinrą, żaden z pacjentów nie zmarł jak i nie doświadczył ciężkiego zdarzenia niepożądanego
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARD - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniem tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)				
Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9]	34	bd	- reakcje skórne: 13 (28,2%) o zmiennym natężeniu i czasie trwania, w tym u 7 pacjentów wystąpił również świąd bez wyraźnej wysypki skórnej; - MAS: 6 (17,4%) (u 3 z odpowiedzią na leczenie i 3 bez odpowiedzi)	Zgon u 2 pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie, z powodu ostrego, bakteryjnego zapalenia opon mózgowych i niewydolności wielonarządowej po przebytych MAS
Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12]	45 leczonych anakinrą (z 75 ogółem)	bd	bd	bd
Gattorno i wsp., 2008 [13]	22	1 (przerwanie terapii z powodu MAS)	- poza reakcjami skórnymi w miejscu wstrzyknięcia nie zaobserwowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych; - 2 przypadki MAS	
Saccomanno i wsp., 2019 [14]/Tibaldi i wsp., 2018, [15], 2019 [16]	62	8 (12,9%)	10 (16,1%), w tym: - 5 przypadków MAS; - 2 podwyższona aktywność enzymów wątrobowych; - 3 ciężkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia	3 ciężkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Pascual i wsp., 2005 [17]	9	bd	- 9 (100%) łagodny rumień w miejscu podania leku; - nadciśnienie i wymioty, dysfunkcja mięśnia sercowego u 1 chorego	-
Miettunen i wsp., 2011 [18]	8 z uMIZS i MAS (z ogółem 12)	Brak	Brak	Brak
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS, DMARDs i inhibitorami TNF i tocilizumabem lub samym				

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Przerwanie terapii z powodu AE	Najważniejsze dane dot zdarzeń niepożądanych ogółem	Najważniejsze dane dot ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem
tocilizumabem - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej leki biologiczne (Inhibitory TNF i/lub tocilizumab, z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)				
Klein i wsp. 2019 [19]	50	bd	Nie zaobserwowano nowych, specyficznych sygnałów związanych z bezpieczeństwem.	hospitalizacje z różnych powodów [bd na temat częstości]
Zeft i wsp., 2009 [20]	33	11 (33,3%)	- 17/32 (53,1%) zlokalizowany ból lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia. U 7 pacjentów ustępował on wraz z czasem terapii, a u 7 przyczynił się do dobrowolnego przerwania stosowania anakinry. U jednego pacjenta w miejscu wstrzyknięcia rozwinęły się ropnie; - 1 przypadek MAS z neutropenią (nie wymagający przerwania terapii anakinrą) - 1 infekcja wirusem Epsteina Barra (przerwanie terapii anakinrą); - 2 przypadki przemijającej pokrzywki	bd
Ohlsson i wsp. 2008 [21]	7	1 (14,3%)	- 1 przypadek zapalenia żołądka i jelit, ze stanem przed niewydolnością nerek; - 1 przypadek infekcji płuc związanej z ospą wietrzną; - 3 przypadki świądu i / lub rumienia w miejscu wstrzyknięcia, u jednego pacjenta z silnym bólem w okolicy wstrzyknięcia (prowadzącym do przerwania terapii)	3 (42,9%) – nie wymagające przerwania leczenia
Gomes i wsp., 2011 [22]	20	1 (5%)	- 13 (65%) łagodne reakcje w miejscu podania; - 2 (10%) ból w miejscu podania; - 2 (10%) infekcje.	bd
Lequerre i wsp. 2008 [29]	20 z uMIZS (z 35 ogółem)	1 (5%)	- 1 przypadek ospy wietrznej, - 2 przypadki nieżytu nosa i gardła; - 1 przypadek niezbyt rozległej opryszczki wargowej; - 2 przypadki bólu w miejscu wstrzyknięcia; - 2 przypadki przemijających bólów głowy	1 (5%) - infekcja trzewna spowodowana Leishmanią
Atemnkeng i wsp. 2020 [24]	51	1 pacjent (2,5%) z 2. grupy z powodu SAE (MAS)	W populacji ogólnej: 53 zdarzenia niepożądane (45 na 100 pacjento-lat), w tym 13 ciężkie (11/100 pacjento-lat); - w 1. grupie 17 zdarzeń niepożądanych (20,2/100 obserwacji pacjenta na rok), w tym 3 (15/100 pacjento-lat) jako poważne, w 2. grupie 36 zdarzeń niepożądanych (97,7/100 pacjento-lat) w tym 10 (10/100 pacjento-lat) jako poważne;	W populacji ogólnej: - gorączka i nawrót choroby, 1 przypadek MAS, pacjent przerwał terapię.

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Przerwanie terapii z powodu AE	Najważniejsze dane dot zdarzeń niepożądanych ogółem	Najważniejsze dane dot ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem
			- najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane to infekcje i infestacje, n=22.	
Lainka i wsp. 2021 [25]	84	2/51	- zdarzenia niepożądane przeanalizowano dla 106 pacjentów mających poddanych łącznie 228 latom ekspozycji na anakinrę; 45 zdarzeń niepożądanych (19,7 zdarzenia/100 lat ekspozycji na anakinrę, 95% CI: 14,4-26,4) były zgłoszone u 43/78 (55%) pacjentów, w tym infekcje, podniesione poziomy transaminazy (przynajmniej dwukrotny wzrost), neutropenia, bóle głowy, trypanofobia i reakcje lokalne; - u 4/84 (5%) pacjentów zdarzenia niepożądane były reakcją na zaprzestanie podawania anakinry: WHO toksyczność II i III, n=2, trypanofobia n=2	- nie odnotowano MAS, amyloidozy ani zgonu;
Badanie RCT – uMIZS i AOSD – brak dokładanych danych na temat wcześniej stosowanych terapii				
NCT03265132 [31]-[35]	Anakinra N=6 vs placebo N=6	Brak w grupie leczonej anakinrą	Anakinra vs placebo: - przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane (dzień 1 – tydzień 16): 100% vs 66,7% W czasie leczenia anakinrą najczęściej notowano: - infekcje górnych dróg oddechowych (50%); - wymioty, reakcje w miejscu podania, wodnisty katar/nieżyt nosa (każde po 33,3%). Częstość występowania tych zdarzeń była porównywalna z grupą leczoną placebo.	Anakinra vs placebo: - przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane (w tym zgon; dzień 1 – tydzień 16): 0% vs 16,7% - brak zgonów w obu grupach; - jedynym ciężkim zdarzeniem niepożądanym był chłoniak z komórek B w grupie placebo.
Badanie obserwacyjne - brak danych na temat wcześniej stosowanych terapii				
Giancane i wsp. 2020 [26]	306	15% (z powodu zdarzeń niepożądanych i nietolerancji)	- 201 zdarzeń niepożądanych podczas 509,3 pacjento-lat (py), z ogólnym wskaźnikiem częstości występowania (IR) 39,5% (95% CI 30,8-50,6) na 100 py, z czego głównie były to infekcje (52 zdarzenia, 25,9%; IR 10,2/100 py); - odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi był największy podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia i stopniowo malał w czasie.	- 56 ciężkich zdarzeń niepożądanych (IR 11,0/100 py; 95% CI 7,9-15,2), w tym infekcji 13 (23,2%; IR 2,6/100 py) i 11 przypadków MAS (19,6%; IR 2,2/100 py); - 10 pacjentów (3,3%) miało historię MAS przed rozpoczęciem leczenia anakinrą, 9 z nich nie doświadczyło nowych epizodów MAS po rozpoczęciu leczenia; - 8 pacjentów rozwinęło MAS kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia anakinrą.

bd – brak danych; MAS – zespół aktywacji makrofagów, py – pacjento-lata.

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W SUBPOPULACJI DOROSŁYCH PACJENTÓW Z AKTYWNĄ CHOROBA STILLA POMIMO STOSOWANIA GKS i DMARDs/LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH LUB GKS, DMARDs/LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH I LEKÓW Z PROGRAMU LEKOWEGO B.33

W ramach analizy klinicznej badano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w leczeniu pacjentów z uMIZS, z aktywną chorobą pomimo terapii GKS lub GKS i DMARDs/leków immunosupresyjnych. W niniejszej części analizy klinicznej przedstawiono dane z:

- randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano anakinrę względem DMARDs,
- badań obserwacyjnych, zawierających bezpośrednie porównania anakinry względem tocilizumabu;
- badań obserwacyjnych o niższej wiarygodności (prospektywnych, retrospektywnych, opisów przypadków).

Szczegółową charakterystykę:

- badań pierwotnych (ang. *critical appraisal*) wraz z charakterystykami wyjściowymi pacjentów w nich uczestniczących przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 14.4.,
- ocenę jakości metodologicznej badań RCT zamieszczono w rozdziale 14.10, badań wieloramiennych w rozdziale 14.11 a jakości badań jednoramiennych w rozdziale 14.12,
- wszystkich skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach opisano w rozdziale 14.14.

6.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W PORÓWNANIU DO DMARDs W LECZENIU PACJENTÓW Z AKTYWNĄ AOSD POMIMO STOSOWANIA GKS i DMARDs/LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH

Nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących stosowanie anakinry względem tocilizumabu w populacji pacjentów z chorobą Still'a o początku w wieku dorosłym (AOSD), z aktywną chorobą pomimo leczenia DMARDs. W związku z tym, że zidentyfikowano badanie RCT o akronimie NordicAOSD05 [36]-[39], bezpośrednio porównujące zastosowanie anakinry względem DMARDs w populacji pacjentów z AOSD, z aktywną chorobą pomimo stosowania GKS z/bez wcześniejszej terapii DMARDs, rozważono przeprowadzenie porównania pośredniego z tocilizumabem przez wspólny komparator, tj. DMARDs. Filnałnie nie odnaleziono jednakże żadnego badania RCT w analizowanej populacji pacjentów, w którym porównywano by efekty stosowania tocilizumabu względem DMARDs, w związku z czym w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badania NordicAOSD05 [36]-[39], jako jedyne badania o najwyższej wiarygodności w populacji pacjentów stosunkowo zbliżonej do wnioskowanej.

Badanie NordicAOSD05 [36]-[39] było otwarte i przeprowadzone w układzie grup równoległych w 10 ośrodkach klinicznych w krajach skandynawskich. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu

uczestniczyli pacjenci z chorobą Still'a o początku w wieku dorosłym, zdiagnozowaną na podstawie kryteriów Yamaguchi i wsp. 1992, u których wystąpiła oporność (tj. utrzymująca się aktywność choroby) na leczenie GKS w dawce odpowiadającej ≥ 10 mg prednizolonu lub jednocześnie GKS i DMARD [36].

22 pacjentów spełniło predefiniowane kryteria włączenia do badania i zostało zrandomizowanych do grup:

- badanej (N=12), w której chorzy stosowali anakinrę w dawce 2 mg/kg/dobę; max. 100 mg/dobę, podskórnie,
- kontrolnej (N=10), w której chorzy stosowali DMARD, w tym:
 - 6 pacjentów metotreksat w dawce 10-25 mg/tydzień/podskórnie/domięśniowo;
 - 3 pacjentów azatioprynę w dawce 1-3 mg/kg/dzień doustnie;
 - 1 pacjent leflunomid w dawce 20 mg/dobę doustnie (niemniej jednak w opisie w tekście podano, że po 2 pacjentów stosowało azatioprynę i leflunomid).

W czasie uczestnictwa w badaniu dozwolone było zwiększenie dawki DMARDs, natomiast zwiększenie dawki GKS uznawane było jako niepowodzenie terapii. Jednocześnie z badanymi interwencjami pacjenci stosowali prednizolon w dawce ≥ 10 mg/dobę i w razie potrzeby NLPZ. Dawkowanie GKS miało być utrzymywane na stałym poziomie przez 4 tygodnie od momentu randomizacji [36].

Okres leczenia i obserwacji w randomizowanej fazie wynosił 24 tygodnie (6 miesięcy), po tym okresie czasu pacjenci mogli kontynuować udział w 28-tygodniowej fazie przedłużonej, w trakcie której wszyscy stosowali anakinrę [36].

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Opis metodyki badania NordicaOSD05 (faza RCT+faza przedłużona) [36]-[39].

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie NordicaOSD05 [36]-[39]
Metodyka badania	Badanie eksperymentalne fazy II, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe (10 ośrodków), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA (brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy).
Populacja	Pacjenci z AOSD oporną na leczenie GKS z/bez DMARDs; N=22. <u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - diagnoza AOSD na podstawie kryteriów Yamaguchi i wsp. 1992; - stosowanie GKS i możliwie również DMARDs przez ≥ 2 miesiące przed randomizacją, w związku z AOSD; - stwierdzona oporność na terapię GKS i DMARDs; oporność definiowana jako konieczność stosowania prednizolonu w dawce ≥ 10 mg/dobę (lub ekwiwalentu) z lub bez jednoczesnego stosowania DMARD, nieakceptowalna aktywność choroby w ocenie badacza; - stosowanie stabilnych dawek NLPZ i doustnych GKS przez ≥ 2 tygodnie przed randomizacją; - w przypadku stosowania DMARD, stabilne dawkowanie w ciągu ≥ 4 tygodni przed randomizacją; - w przypadku pacjentów stosujących wcześniej preparaty z grupy anty-TNF, konieczność zaprzestania terapii etanerceptem ≥ 4 tygodni i infliximabem lub adalimumabem ≥ 8 tygodni przed podaniem leku w badaniu.

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie NordicAOSD05 [36]-[39]
Grupa badana	<u>Grupa badana:</u> anakinra w dawce 100 mg/dobę, podskórnie; N= 12. Dawkowanie zgodne z ChPL Kineret® [106]. W czasie uczestnictwa w badaniu dozwolone było zwiększenie dawki DMARDs, natomiast zwiększenie dawki GKS uznawane było jako niepowodzenie terapii. Jednocześnie z badanymi interwencjami pacjenci stosowali prednizolon w dawce ≥ 10 mg/dobę i w razie potrzeby NLPZ. Dawkowanie GKS miało być utrzymywane na stałym poziomie przez 4 tygodnie od momentu randomizacji.
Grupa kontrolna	DMARDs (metotreksat w dawce 10-25 mg/tydzień/podskórnie/domięśniowo lub azatiopryna w dawce 1-3 mg/kg/dzień doustnie lub leflunomid w dawce 20 mg/dobę doustnie lub cyklosporyna A w dawce 2,5-5 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych, doustnie lub sulfasalazyna w dawce 1000-2000 mg/dobę doustnie), N=10. W czasie uczestnictwa w badaniu dozwolone było zwiększenie dawki DMARDs, natomiast zwiększenie dawki GKS uznawane było jako niepowodzenie terapii. Jednocześnie z badanymi interwencjami pacjenci stosowali prednizolon w dawce ≥ 10 mg/dobę i w razie potrzeby NLPZ. Dawkowanie GKS miało być utrzymywane na stałym poziomie przez 4 tygodnie od momentu randomizacji.
Okres leczenia/obserwacji	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodniowa (6 miesięcy) faza RCT i 28-tygodniowa otwarta faza przedłużona.
Oceniane punkty końcowe	Główny punkt końcowy
	Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 8 tygodniu terapii (temperatura $\leq 37^{\circ}\text{C}$, mierzona 2x /dobę pod pachą w sytuacji niestosowania NLPZ w ciągu 24 godzin przed pomiarem, obniżenie poziomu CRP ≤ 10 mg/l i ferrytyny u kobiet ≤ 200 $\mu\text{g/l}$ a u mężczyzn ≤ 275 $\mu\text{g/l}$ (do prawidłowych wartości), prawidłowa liczba opuchniętych oraz tkliwych stawów)
	Ocena dawki stosowanych jednocześnie GKS
	Ocena stanu zdrowia w kwestionariuszu Health Assessment Questionnaire (HAQ);
	Ocena jakości życia w kwestionariuszu SF-36
	Profil bezpieczeństwa – utrata z powodu zdarzeń niepożądanych, częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i poszczególnych (w tym reakcji w miejscu podania), częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych
Metodyka oceny punktów końcowych	Brak dokładnej informacji, sposób prezentacji danych wskazuje na analizę w populacji ITT, tj. odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów w fazie RCT.
Przyjęta wielkość próby i sposób raportowania wyników dla punktów końcowych	W badaniu założono oryginalnie, że 30 pacjentów w każdej z grup jest wymaganych aby uzyskać odpowiednią moc statystyczną; finalnie liczba zrekrutowanych pacjentów była niższa od założonej (nie podano przyczyny takiego stanu). <u>Metody statystyczne stosowane w badaniu do porównania wyników dla grupy badanej i kontrolnej:</u> - test permutacyjny (permutation-type test). Nie przedstawiono sposobu postępowania z utraconymi danymi.

CRP – białko c-reaktywne, DMARD(s) – lek(i) modyfikujące przebieg choroby reumatycznej; GKS – glikokortykosteroidy, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, ITT – analiza w grupach zgodnych z intencją leczenia, RCT – randomizowane badanie kliniczne.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w badaniu NordicAOSD05 [36]-[39] przedstawiono dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów (analiza ITT): 12 z grupy badanej i 10 z grupy kontrolnej. W fazie randomizowanej, trwającej 24 tygodnie (6 miesięcy) 1 pacjent (10%) z grupy kontrolnej przerwał leczenie [36].

6.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W PORÓWNANIU DO DMARDs W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z AKTYWNĄ CHOROBA STILLA POMIMO STOSOWANIA GKS I DMARDs/LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH

Randomizowana faza badania NordicaOSD05

Odpowiedź na leczenie

Uzyskanie odpowiedzi na leczenie definiowano jako **uzyskanie jednocześnie** temperatury $\leq 37^{\circ}\text{C}$, mierzonej 2x /dobę pod pachą w sytuacji niestosowania NLPZ w ciągu 24 godzin przed pomiarem, obniżenie poziomu CRP ≤ 10 mg/l i ferrytyny u kobiet ≤ 200 $\mu\text{g/l}$ a u mężczyzn ≤ 275 $\mu\text{g/l}$ (do prawidłowych wartości), prawidłowej liczby opuchniętych oraz tkliwych stawów [36].

Tabela 24. Skuteczność kliniczna anakinry w porównaniu z DMARDs w populacji pacjentów z AOSD– pacjenci z odpowiedzią na leczenie (parametry dychotomiczne), w okresie obserwacji wynoszącym do 24 tygodni (analiza ITT) [36].

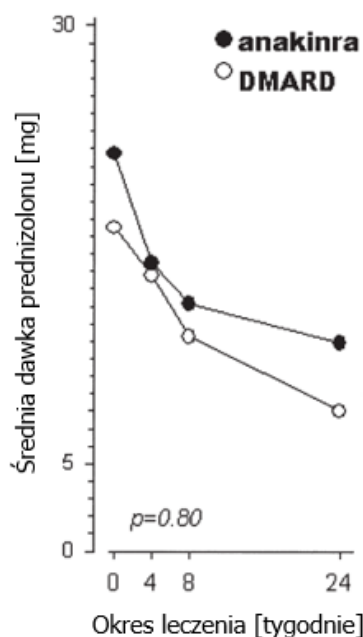
Punkt końcowy	Grupa badana Anakinra N=12	Grupa kontrolna DMARDs N=10	RB [95% CI]*	Wartość p
Odpowiedź na leczenie po 4 tygodniach, n (%)	6 (50%)	3 (30%)	1,67 [0,61; 5,14]	>0,05* NS^
Odpowiedź na leczenie po 8 tygodniach, n (%) [główny punkt końcowy]	7 (58,3%)	5 (50%)	1,17 [0,54; 2,71]	>0,05* NS^
Odpowiedź na leczenie po 24 tygodniach, n (%)	6 (50%)	2 (20%)	2,50 [0,76; 9,58]	>0,05* NS^

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dane z publikacji referencyjnej; NS – brak istotnych statystycznie różnic.

Przeprowadzona analiza (zarówno przez Autorów Analizy jak i w publikacji referencyjnej) wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z AOSD anakinry w dawce 100 mg/dobę w porównaniu z DMARDs (głównie metotreksatem), wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 4, 8 i 24 tygodnie. **Niemniej jednak, liczbowo wyższy odsetek pacjentów leczonych anakinrą niż DMARDs uzyskał odpowiedź na leczenie po 4 i 24 tygodniach terapii; brak istotności statystycznej uzyskanych wyników może wynikać z niewielkiej liczebności pacjentów w badaniu.**

Dawkowanie kortykosteroidów stosowanych jednocześnie z anakinrą lub DMARDs

W czasie 24 tygodni terapii średnie dawki stosowanego jednocześnie prednizolonu (lub jego ekwiwalentu) uległy obniżeniu względem wartości wyjściowej, zarówno w grupie badanej, stosującej anakinrę (o 10,8 mg), jak i w grupie kontrolnej leczonej DMARD (o 10,5 mg), jednakże różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($p = 0,80$) [36] (Rysunek 2).



Rysunek 2. Zmiana średniej stosowanej dawki prednizolonu (lub jego ekwiwalentu) względem wartości wyjściowej, w grupie badanej, stosującej anakinrę i w grupie kontrolnej, leczonej DMARDs w populacji pacjentów z AOSD [36].

Tabela 25. Skuteczność kliniczna anakinry w porównaniu z DMARDs w populacji pacjentów z AOSD – pacjenci u których możliwe było zaprzestanie stosowania doustnych GKS, w okresie obserwacji wynoszącym do 24 tygodni (analiza ITT) [36].

Punkt końcowy	Grupa badana Anakinra N=12	Grupa kontrolna DMARDs N=10	Peto OR [95% CI]*	Wartość p
Pacjenci, u których możliwe było zaprzestanie stosowania GKS, n (%)	3 (25%)*	0 (0%)	7,59 [0,70; 82,72]	>0,05* 0,22^

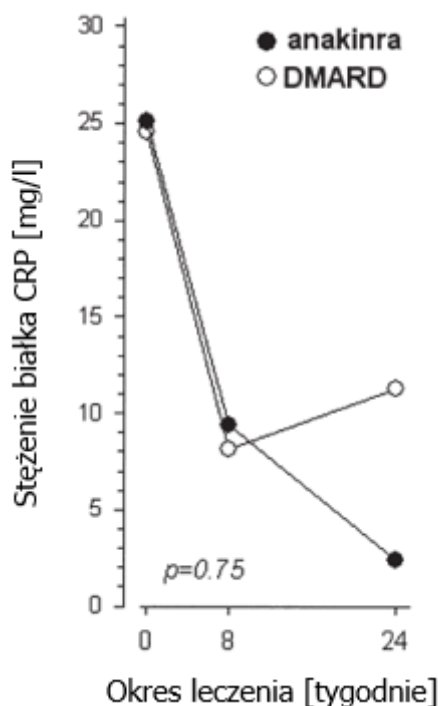
*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^dane z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza (zarówno przez Autorów Analizy jak i w publikacji referencyjnej) wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z AOSD anakinry w dawce 100 mg/dobę w porównaniu z DMARDs (głównie metotreksatem), wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie szansy zaprzestania stosowania GKS w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie. **Niemniej jednak, liczbowo wyższy odsetek pacjentów leczonych anakinrą niż DMARDs nie musiał stosować GKS po 24 tygodniach terapii.** Ponadto 2 pacjentów z grupy leczonej DMARDs wymagało dodatkowo podania dostawowego GKS.

Poziom białka CRP

Średnie stężenie białka CRP uległo obniżeniu względem wartości wyjściowej, do wartości prawidłowych, zarówno w grupie badanej, stosującej anakinrę, jak i w grupie kontrolnej leczonej

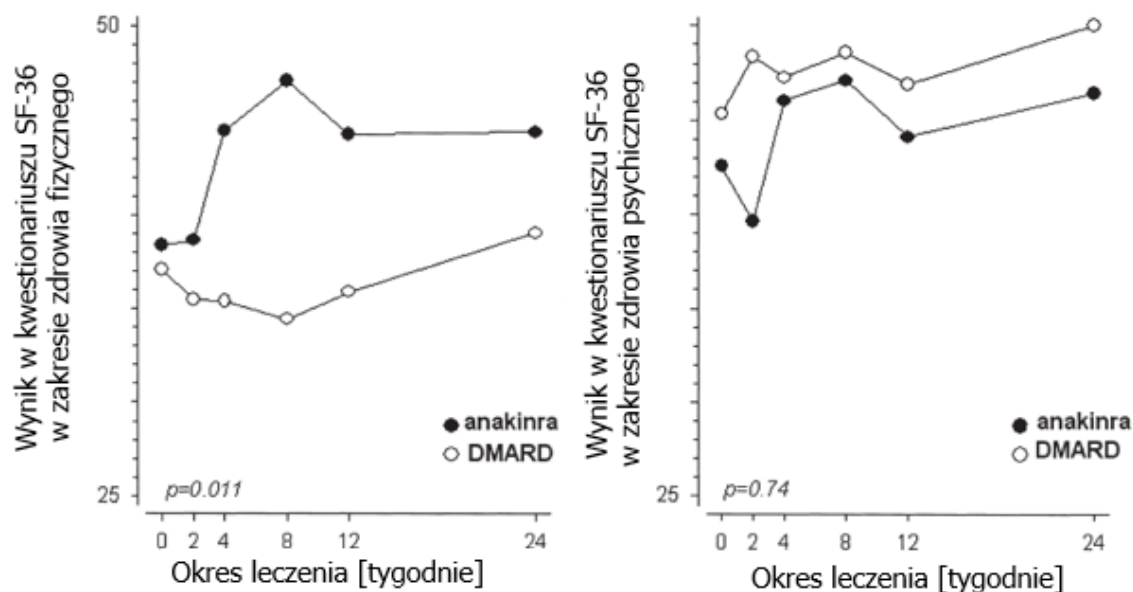
DMARD (Rysunek 3), jednakże różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej ($p=0,75$). Niemniej jednak po 24 tygodniach terapii zaobserwowano wyraźny trend na korzyść anakinry, przejawiający się dalszym obniżeniem stężenia białka CRP względem wartości po 8 tygodniach, podczas gdy w grupie kontrolnej poziom białka CRP zaczął ponownie wzrastać[36].



Rysunek 3. Zmiana średniego stężenia białka CRP względem wartości wyjściowej, w grupie badanej, stosującej anakinrę i w grupie kontrolnej, leczonej DMARDs [36].

Ocena jakości życia – SF-36

Przeprowadzona przez Autorów badania analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z AOSD anakinry w dawce 100 mg/dobę w porównaniu z DMARDs (głównie metotreksatem), wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p=0,74$) różnic** w zakresie szansy poprawy jakości zdrowia psychicznego w kwestionariuszu SF-36, **wykazano natomiast istotną statystycznie ($p=0,011$) poprawę jakości zdrowia fizycznego w kwestionariuszu SF-36** [36].



Rysunek 4. Zmiana jakości życia w aspekcie fizycznym i psychicznym w kwestionariuszu SF-36 względem stanu wyjściowego, w grupie badanej, stosującej anakinrę i w grupie kontrolnej, leczonej DMARDs w populacji pacjentów z AOSD [36].

Otwarta faza badania NordicaOSD05

Fazę otwartą badania ukończyło 17 pacjentów, w tym 9 stosujących w fazie RCT anakinrę i 8 leczonych DMARDs. W 52 tygodniu terapii, 8/9 (88,9%) pacjentów stosujących anakinrę w fazie RCT, stosowało ją nadal w monoterapii a 1 pacjent (11,1%) w skojarzeniu z metotreksatem. Jedynie 3 pacjentów oryginalnie przydzielonych do grupy kontrolnej w fazie RCT (2 leczonych metotreksatem i 1 azatiopryną), kontynuowało leczenie w niezmienionej formie do 52 tygodnia. Spośród pacjentów leczonych wyjściowo DMARDs, 2 zostało przestawionych na metotreksat w skojarzeniu z anakinrą, 1 na leflunomid w skojarzeniu z anakinrą, 1 na monoterapię anakinrą a 1 na infliximab.

W 52 tygodniu terapii 7/14 pacjentów leczonych anakinrą (50%) (w tym w ramach terapii skojarzonej) w porównaniu z 2/3 stosujących DMARDs uzyskało remisję choroby (66,7%) [36].

6.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ANAKINRY W PORÓWNANIU DO DMARDs W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z AKTYWNĄ CHOROBA STILLA POMIMO STOSOWANIA GKS I DMARDs/LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH

Tabela 26. Bezpieczeństwo stosowania anakinry w porównaniu z DMARDs w populacji pacjentów z AOSD – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie fazy RCT (analiza ITT) [36].

Punkt końcowy	Grupa badana Anakinra N=12	Grupa kontrolna DMARDs N=10	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*

Punkt końcowy	Grupa badana Anakinra N=12	Grupa kontrolna DMARDs N=10	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane – pogorszenie objawów AOSD [brak skuteczności terapii], n (%)	1 ^a (8,3%)*	2 ^b (20%)*	RR=0,42 [0,06; 2,83]	>0,05	-
Przedwczesne przerwanie terapii, n (%)	0 (0%)	1 (10%)	Peto OR=0,11 [0,002; 5,78]	>0,05	-
Reakcje w miejscu podania o 1 stopniu nasilenia, n (%)	7 (58,3%)	0 (0%)	Peto OR=13,02 [2,24; 75,72]	<0,05	1 [1; 4]
Reakcje w miejscu podania o 2 stopniu nasilenia, n (%)	1 (8,3%)	0 (0%)	Peto OR=6,25 [0,12; 320,40]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; a) na 5. wizycie w badaniu; b) na 4. wizycie w badaniu (1 pacjent stosujący metotreksat i 1 stosujący leflunomid).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z AOSD anakinry w dawce 100 mg/dobę w porównaniu z DMARDs (głównie metotreksatem), wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie:**

- ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (pogorszenia objawów AOSD);
- ryzyka przedwczesnego przerwania terapii, w tym przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych;
- reakcji w miejscu podania o 2 stopniu nasilenia,

w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

Wykazano jednocześnie, że stosowanie anakinry w porównaniu z DMARDs wiąże się z **istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym** ryzykiem wystąpienia reakcji w miejscu podania o 1 stopniu nasilenia, co wynika z **różnicy w sposobie podawania anakinry (wstrzyknięcie podskórne) i DMARDs (podanie doustne).**

Biorąc pod uwagę parametr NNH wykazano, że stosowanie w populacji pacjentów z AOSD anakinry w dawce 100 mg/dobę w porównaniu z DMARDs spowoduje, że u 1 pacjent na 1 leczonego wystąpi reakcja w miejscu podania o 1 stopniu nasilenia, w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie.

Spośród 3 pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie objawów AOSD: 1, u którego doszło do pogorszenia w czasie terapii anakinrą kontynuował terapię tym lekiem w fazie przedłużonej, w skojarzeniu z metotreksatem, 1 pacjent leczony metotreksatem przedwcześnie zakończył udział w badaniu, a 1 pacjent leczony leflunomidem rozpoczął stosowanie anakinry w przedłużonej fazie badania, którą ukończył [36].

W czasie fazy przedłużonej 4 pacjentów raportowało dodatkowo reakcje w miejscu podania anakinry o 1 stopniu nasilenia. Żaden z pacjentów nie przerwał udziału w badaniu z tej przyczyny [36].

6.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ANAKINRY W PORÓWNANIU DO TOCILIZUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z AKTYWNĄ AOSD POMIMO STOSOWANIA GKS I DMARDs/LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 4 badania obserwacyjne, przeprowadzone w populacji pacjentów z AOSD, leczonych wcześniej GKS i DMARDs, zawierające porównanie anakinry z tocilizumabem:

- Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41];
- Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43];
- Vercruysse i wsp. 2019 [44];
- Farina i wsp. 2020 [45].

Badanie Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41]

Badanie Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41] było wieloośrodkowym badaniem obserwacyjnym (brak danych czy pacjenci byli rekrutowani prospektywnie czy retrospektywnie), porównującym stosowanie anakinry (grupa badana; N=41) względem tocilizumabu (grupa kontrolna; N=34) w populacji pacjentów z AOSD opornym na leczenie konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi. Z uwagi na to, że badanie opisano w postaci abstraktów konferencyjnych, nie podano szczegółowych informacji jakiego rodzaju leki immunosupresyjne były wcześniej stosowane przez pacjentów, niemniej jednak mediana wcześniejszych terapii wynosiła 1 w przypadku grupy leczonej anakinrą, w porównaniu z 2 w grupie stosującej tocilizumab, a średnia dawka prednizonu oszacowana została na odpowiednio 28,3 mg/dobę vs 15 mg/dobę. Część pacjentów stosowała wcześniej również leki biologiczne (nie podano odsetka chorych; przy czym mediana stosowanych terapii biologicznych w grupie anakinry wynosiła 0 [0-1] a w grupie tocilizumabu 1 [0-2], $p=0,04$). Pacjenci otrzymywali anakinrę zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL Kineret® [106], tj. 100 mg/dobę w postaci wstrzyknięcia podskórnego, natomiast tocilizumabu w dawce 8 mg/kg/co 4 tygodnie dożylnie ($n=22$), 8 mg/kg/co 2 tygodnie ($n=10$), 4 mg/kg/co 4 tygodnie ($n=2$) – z uwagi na to, że AOSD nie jest wskazaniem zarejestrowanym w przypadku tocilizumabu, w ChPL RoActemra® nie zostało sprecyzowane jego dawkowanie w analizowanej populacji [278], jednakże zastosowane w badaniu schematy leczenia mieszczą się w spektrum dawek zalecanych przy innych wskazaniach do stosowania tocilizumabu (tj. uMIZS czy reumatoidalnego zapalenia stawów). Jednocześnie z anakinrą 70,7% pacjentów z grupy badanej stosowało konwencjonalne leki immunosupresyjne w porównaniu z 55,9% w grupie kontrolnej.

Okres leczenia/obserwacji wynosił co najmniej 1 rok (mediana 15,5 miesiąca w grupie badanej vs 19 miesięcy w grupie kontrolnej).

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej

W wyniku terapii zarówno anakinrą jak i tocilizumabem odnotowano szybką i długotrwałą poprawę wszystkich klinicznych i laboratoryjnych parametrów związanych z przebiegiem choroby.

Tabela 27. Skuteczność stosowania anakinry w porównaniu z tocilizumabem w populacji pacjentów AOSD – parametry kliniczne i laboratoryjne w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok [40]-[41].

Punkt końcowy	Grupa badana, anakinra N=41	Grupa kontrolna, tocilizumab N=34	p*
Wartość wyjściowa			
Gorączka (%)	78%	58,8%	<0,05
Objawy stawowe (%)	87,8%	97,1%	-
Wysypka (%)	58,5%	58,8%	-
Powiększenie węzłów chłonnych/wisceromegalia (%)	39%	25%	-
Poziom białka CRP, mediana (IQR) [mg/dl]	8,9 (4,4-14,9)	8,9 (3,9-23,2)	-
Wskaźnik ESR po 1 godzinie, mediana [IQR]	60,5 (29-87)	52 (45-69)	-
Liczba leukocytów, średnia (SD) [/mm ³]	15121 (7752)	13534 (6023)	-
Anemia, stężenie hemoglobiny, średni (SD) [g/dl]	10,9 (2,07)	11,9 (1,36)	-
Stężenie ferrytyny, mediana [IQR] [ng/ml]	998 (196-4212)	480 (200-808)	-
Po 1 miesiącu terapii, anakinra N=41, tocilizumab N=34			
Gorączka (%)	17,1%	5,9%	-
Objawy stawowe (%)	48,7%	67,6%	-
Wysypka (%)	9,8%	5,9%	-
Powiększenie węzłów chłonnych/wisceromegalia (%)	23%	19%	-
Poziom białka CRP, mediana [IQR] [mg/dl]	1,1 (0,13-3,8)	0,2 (0,1-1,6)	<0,05
Wskaźnik ESR po 1 godzinie, mediana [IGR]	16,5 (10-37)	4 (2-12)	<0,05
Liczba leukocytów, średnia (SD) [/mm ³]	8101 (36655)	8983 (4550)	-
Anemia, stężenie hemoglobiny, średni (SD) [g/dl]	12,2 (2,03)	12,9 (1,2)	-
Stężenie ferrytyny, mediana [IQR] [ng/ml]	456 (55-1182)	239 (39-358)	-
Po 3 miesiącu terapii, anakinra N=37, tocilizumab N=34			
Gorączka (%)	10,8%	5,9%	-
Objawy stawowe (%)	34,1%	44,1%	-
Wysypka (%)	10,8%	5,9%	-
Powiększenie węzłów chłonnych/wisceromegalia (%)	14%	0%	-
Poziom białka CRP, mediana [IQR] [mg/dl]	0,62 (0,1-3,8)	0,1 (0,01-0,7)	<0,05
Wskaźnik ESR po 1 godzinie, mediana [IGR]	16 (6-30)	4 (2-9)	<0,05

Punkt końcowy	Grupa badana, anakinra N=41	Grupa kontrolna, tocilizumab N=34	p*
Liczba leukocytów, średnia (SD) [/mm ³]	7808 (3002)	8044 (4360)	-
Anemia, stężenie hemoglobiny, średni (SD) [g/dl]	12,86 (2,13)	13,3 (1,1)	-
Stężenie ferrytyny, mediana [IQR] [ng/ml]	121 (24-353)	100 (72-132)	-
Po 6 miesiącu terapii, anakinra N=32, tocilizumab N=34			
Gorączka (%)	0%	5,9%	-
Objawy stawowe (%)	28,1%	26,5%	-
Wysypka (%)	0%	5,9%	-
Powiększenie węzłów chłonnych/wisceromegalia (%)	6%	0%	-
Poziom białka CRP, mediana [IQR] [mg/dl]	0,5 (0,2-1,3)	0,2 (0,01-0,9)	<0,05
Wskaźnik ESR po 1 godzinie, mediana [IGR]	8 (4-20)	4 (2-8)	<0,05
Liczba leukocytów, średnia (SD) [/mm ³]	7844 (2297)	7579 (3588)	-
Anemia, stężenie hemoglobiny, średni (SD) [g/dl]	13,37 (1,6)	13,3 (1,3)	-
Stężenie ferrytyny, mediana [IQR] [ng/ml]	179 (52-339)	107 (53-187)	-
Po 12 miesiącu terapii, anakinra N=27, tocilizumab N=32			
Gorączka (%)	7,4%	5,9%	-
Objawy stawowe (%)	29,6%	32,4%	-
Wysypka (%)	3,7%	5,9%	-
Powiększenie węzłów chłonnych/wisceromegalia (%)	4%	0%	-
Poziom białka CRP, mediana [IQR] [mg/dl]	0,3 (0,06-1,3)	0,2 (0,03-1,1)	<0,05
Wskaźnik ESR po 1 godzinie, mediana [IGR]	6 (2-18)	2 (2-12)	-
Liczba leukocytów, średnia (SD) [/mm ³]	7843 (2703)	8683 (3658)	-
Anemia, stężenie hemoglobiny, średni (SD) [g/dl]	13,7 (1,5)	14 (1,3)	-
Stężenie ferrytyny, mediana [IQR] [ng/ml]	125 (58-253)	90 (63-115)	-

*wartość podana w publikacji referencyjnej, dla % zmiany pomiędzy grupą badaną a kontrolną, z uwzględnieniem wartości wyjściowych.

Wyjściowo większy odsetek pacjentów z grupy leczonej anakinrą miał gorączkę, w porównaniu z grupą leczoną tocilizumabem.

Przeprowadzona przez Autorów badania analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z AOSD anakinry w dawce 100 mg/dobę w porównaniu do tocilizumabu wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$)** różnic w zakresie:

- odsetka pacjentów, u których ustąpiła gorączka;
- odsetka pacjentów, u których ustąpiły objawy stawowe;

- odsetka pacjentów, u których ustąpiła wysypka;
- odsetka pacjentów, u których ustąpiło powiększenie węzłów chłonnych/wisceromegalia;
- obniżenia liczby średniej liczby leukocytów;
- wzrostu stężenia hemoglobiny;
- obniżenia poziomu ferrytyny;

w okresie obserwacji wynoszącym 1, 3, 6 i 12 miesięcy;

- obniżenia wskaźnika ESR w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy.

Przeprowadzona przez Autorów badania analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z AOSD anakinry w dawce 100 mg/dobę w porównaniu do tocilizumabu wiąże się z **istotnie statystycznie mniejszym ($p < 0,05$) obniżeniem:**

- poziomu białka CRP w okresie obserwacji wynoszącym 1, 3, 6 i 12 miesięcy;
- wskaźnika ESR w okresie obserwacji wynoszącym 1, 3 i 6 miesięcy.

Żaden z pacjentów stosujących tocilizumab nie przerwał leczenia z powodu nieskuteczności terapii, podczas gdy w grupie leczonej anakinrą 11 pacjentów zaprzestało leczenia z tego powodu ($p = 0,001$).

Profil bezpieczeństwa

Po medianie okresu obserwacji, która wynosiła w przypadku grupy leczonej anakinrą 15,5 miesiąca (zakres: 4,5-50) a w grupie leczonej tocilizumabem 19 miesięcy (12-31) ($p = 0,1$) do głównych, odnotowanych zdarzeń niepożądanych należały:

- w przypadku anakinry: uszkodzenie skóry ($n = 8$); łagodna leukopenia ($n = 3$), miopatia ($n = 1$), infekcja układu oddechowego *P. aeruginosa* i ropień pośladowy ($n = 1$), wirus opryszczki ($n = 1$), zapalenie szpiku kostnego ($n = 1$), infekcja dróg moczowych ($n = 2$); [łącznie 17 zdarzeń];
- w przypadku tocilizumabu: wzrost poziomu enzymów wątrobowych ($n = 4$), łagodna do umiarkowanej leukopenia ($n = 4$), infekcja górnych dróg oddechowych ($n = 3$), zapalenie płuc ($n = 1$), odmiedniczkowe zapalenie nerek i poważne zapalenie jelit ($n = 1$) i zapalenie stawów kręgosłupa ($n = 1$); [łącznie 14 zdarzeń].

Czterech pacjentów (9,8%) z grupy leczonej anakinrą przerwało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych, w porównaniu z dwoma (5,9%) chorymi w grupie leczonej tocilizumabem, w okresie obserwacji wynoszącym ponad 1 rok ($p = 0,54$).

Badanie Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43]

Badanie Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43] było retrospektywnym badaniem obserwacyjnym, porównującym stosowanie inhibitorów TNF (grupa kontrolna, jako pierwszy lek biologiczny; $N = 14$) względem innych leków biologicznych (grupa badana; anakinra jako pierwszy lek biologiczny $N = 7$ lub

tocilizumab N=3) w populacji pacjentów z AOSD opornym na leczenie GKS i DMARDs. Z uwagi na to, że badanie opisano w postaci abstraktów konferencyjnych, nie podano szczegółowych informacji jakiego rodzaju DMARDs były wcześniej stosowane przez pacjentów. W badaniu, w grupie badanej wyodrębniono wyniki dla subpopulacji stosującej anakinrę w dawce 100-200 mg, a więc częściowo zgodnej z ChPL Kineret® [106] i tocilizumab w dawce 8 mg/kg (z uwagi na to, że AOSD nie jest wskazaniem zarejestrowanym w przypadku tocilizumabu, nie sprecyzowano jego dawkowania w ChPL RoActemra® w analizowanej populacji [278], jednakże zastosowana w badaniu dawka mieści się w spektrum dawek zalecanych przy innych wskazaniach do stosowania tocilizumabu [tj. uMIZS czy reumatoidalnego zapalenia stawów]).

Po niepowodzeniu inhibitorów TNF pacjenci mogli zostać przestawieni na terapię anakinrą lub tocilizumabem.

Średnia długość okresu obserwacji dla wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu wynosiła 41 miesięcy.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej

Spośród pacjentów, którzy rozpoczęli terapię inhibitorem TNFα jako pierwszym lekiem biologicznym, 50% zmieniło terapię na anakinrę lub tocilizumab (nie podano ilu pacjentów z tej grupy otrzymało anakinrę a ilu tocilizumab). Pacjenci, którzy otrzymali leczenie anakinrą lub tocilizumabem w ramach I linii leczenia biologicznego, uzyskali lepszą odpowiedź na leczenie i mieli tendencję do wcześniejszego uzyskiwania remisji w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali inhibitory TNFα jako pierwsze leki biologiczne (mediana czasu do remisji 4 vs 8 miesięcy, log-rank $p = 0,44$) [43].

Całkowitą remisję choroby uzyskało 11/18 (61%) pacjentów leczonych anakinrą (niezależnie czy była stosowana jako pierwszy czy kolejny lek biologiczny) w porównaniu z 7/11 (63%) chorymi leczonymi tocilizumabem (niezależnie czy był stosowany jako pierwszy czy kolejny lek biologiczny) [42].

Profil bezpieczeństwa

Nie zaobserwowano ciężkich infekcji w czasie terapii lekami biologicznymi. U 2 pacjentów leczonych anakinrą odnotowano poważne reakcje skórne natomiast u 1 pacjenta stosującego tocilizumab – trombocytopenię [43].

Vercruysse i wsp. 2019 [44]

Badanie Vercruysse i wsp. 2019 [44] było retrospektywnym, wieloośrodkowym badaniem obserwacyjnym, w którym oceniano efektywność stosowania leków biologicznych: anakinry i tocilizumabu w populacji pacjentów z przewlekłą, oporną AOSD, wymagającą stosowania leków biologicznych z uwagi na niepowodzenie leczenia GKS i DMARDs lub konieczność redukcji lub zaprzestania stosowania GKS. W badaniu uwzględniono dane dla 27 pacjentów, spośród których 15

stosowało anakinrę (brak danych o dawkowaniu) a 17 tocilizumab (brak danych o dawkowaniu) [w tym 5 osób stosowało oba leki, z uwagi nie niepowodzenie stosowania jednego z nich].

Wszyscy pacjenci doświadczyli gorączki i mieli podwyższony poziom białka c-reaktywnego (CRP), a 96% bólu stawów, 52% zapalenia stawów, 81% wysypki skórnej, 72% ogólnego pogorszenia stanu zdrowia.

U 11 (40,7%) pacjentów przebieg choroby określono jako układowy, a u 16 (59,3%) chorych – jako przewlekły stawowy. Mediana czasu trwania choroby wynosiła 6 lat (niezależnie od postaci AOSD).

Nie podano dokładnych informacji na temat długości okresu leczenia, przy czym dane podano dla maksymalnie dla 24 miesięcy terapii.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej

Ogółem 26/27 pacjentów (96,3%) uzyskało remisję choroby w wyniku stosowania anakinry lub tocilizumabu.

Ogółem spośród osób leczonych anakinrą 5 stosowało ten lek w 1 linii leczenia, 4 w ramach 2 linii, 5 w 3 linii a 1 w ramach 4 linii. Mediana czasu pomiędzy diagnozą a rozpoczęciem terapii anakinrą wynosiła 1,5 miesiąca (IQR: 0-14).

W przypadku chorych leczonych tocilizumabem 2 stosowało ten lek w 1 linii leczenia, 6 w drugiej linii, 5 w 3 linii a 4 w 4 linii terapii. Mediana czasu pomiędzy diagnoza AOSD a rozpoczęciem terapii tocilizumabem wynosiła 17 miesięcy (IQR: 4-39 miesiąca).

Odpowiedź na leczenie definiowano jako ustąpienie wszystkich objawów i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, a częściową odpowiedź jako ustąpienie wszystkich objawów poza jednym. Niepowodzenie leczenia biologicznego definiowano jako utrzymywanie się dwóch lub więcej objawów lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.

Tabela 28. Skuteczność stosowania anakinry w porównaniu z tocilizumabem w populacji pacjentów AOSD [44].

Punkt końcowy	Grupa badana, anakinra N=15	Grupa kontrolna, tocilizumab N=17
Odpowiedź na leczenie, n (%)	13 (86,7%)	14 (82,4%)
Niepowodzenie leczenia, n (%)	2 (13,3%) [^]	3 (17,6%)*
Czas trwania choroby do momentu rozpoczęcia terapii pierwszym lekiem biologicznym, mediana [IQR] [miesiące]	2 [0,25-12]	14,5 [3,25-38,25]
	p=0,4457	
Przerwanie terapii z powodu utrzymującej się odpowiedzi na leczenie, bez nawrotów (po 6-24 miesiącach po przerwaniu leczenia), n (%)	3/13 (23%)	5/14 (35,7%)

[^]osoby stosujące anakinrę w 3 linii leczenia, w tym jedna osoba, która nie uzyskała wcześniej odpowiedzi na tocilizumab, a druga osoba uzyskała później odpowiedź na tocilizumab; * 1 osoba z objawami głównie układowymi, następnie leczona z sukcesem anakinrą, 1 osoba stosująca tocilizumab po przerwaniu terapii anakinrą z powodu działania niepożądanego, 1 osoba stosująca tocilizumab po niepowodzeniu leczenia anakinrą.

Odpowiedź na leczenie anakinrą uzyskało 86,7% chorych a tocilizumabem 82,4% pacjentów.

Nie wykazano istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w czasie od momentu wystąpienia objawów choroby do rozpoczęcia terapii pierwszym lekiem biologicznym pomiędzy grupą leczoną anakinrą a tocilizumabem.

Różnica w opóźnieniu rozpoczęcia stosowania anakinry lub tocilizumabu nie była istotna statystycznie między osobami, którym udało się przerwać bioterapię bez nawrotu, a tymi, którzy nie mogli przerwać terapii lub tymi, u których doszło do nawrotu, z medianą opóźnienia wynoszącą 3 miesiące (IQR 1,25–13,75) w porównaniu z 8,5 miesiąca (IQR 1–23,25) ($p = 0,61$).

Ogółem 5 pacjentów stosowało anakinrę i tocilizumab po sobie. Jeden pacjent (3,7%), u którego nie uzyskano odpowiedzi na leczenie pomimo stosowania anakinry a następnie tocilizumabu zmarł z uwagi na prawdopodobnie indukowane infekcją zaostrzenie AOSD.

Czynniki predykcyjne dla preferencyjnej odpowiedzi na anakinrę lub tocilizumab

Z analizy wykluczono pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie anakinrą lub tocilizumabem lub obojwoma lekami ($n = 2$).

Przerowadzono analizę jednoczynnikową pod kątem potencjalnych czynników predykcyjnych dobrej odpowiedzi terapeutycznej na anakinrę lub tocilizumab, tj. pełnej skuteczności leczenia, definiowanej jako ustąpienie wszystkich początkowych objawów ogólnoustrojowych i stawowych oraz nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych markerów biologicznych (markerów stanu zapalnego).

Przewlekły fenotyp stawowy i obecność zapalenia stawów wiązały się z istotną odpowiedzią na tocilizumab: 12 z 14 pacjentów z przewlekłym fenotypem stawowym odpowiedziało na tocilizumab, podczas gdy 3 z 13 pacjentów z fenotypem ogólnoustrojowym odpowiedziało na tocilizumab ($p = 0,0009$, OR=36 [2,6–1703]) a 10 z 14 pacjentów z zapaleniem stawów odpowiedziało na tocilizumab, podczas gdy 3 z 13 pacjentów bez zapalenia stawów odpowiedziało na tocilizumab ($p = 0,017$, OR=10 [1,22–92,6]).

Postać ogólnoustrojowa i brak zapalenia stawów wiązały się z istotną odpowiedzią na anakinrę: 1 z 14 pacjentów z przewlekłym fenotypem stawowym odpowiedziało na anakinrę, podczas gdy 9 z 13 pacjentów z fenotypem ogólnoustrojowym odpowiedziało na anakinrę ($p = 0,0009$, OR=36 [2,6–1703]) i 3 z 14 pacjentów z zapaleniem stawów odpowiedziało na anakinrę, podczas gdy 9 z 13 pacjentów bez zapalenia stawów odpowiedziało na anakinrę ($p = 0,017$, OR=10 [1,22–92,6]).

Żadna różnica w markerach biologicznych nie była statystycznie predyktywna dla odpowiedzi na leczenie, chociaż obecność trombocytozy wydawała się być preferencyjnie związana z lepszą odpowiedzią na tocilizumab niż na anakinrę ($n = 8/14$ vs. $n = 3/13$, $p = 0,123$).

Tabela 29. Jednoczynnikowa analiza czynników predykcyjnych dobrej odpowiedzi terapeutycznej na anakinre lub tocilizumab w populacji pacjentów AOSD [44].

Czynnik	Grupa badana, anakinra N=12	Grupa kontrolna, tocilizumab N=13	Wartość p*
Płeć żeńska	8	10	0,673
Wiek w momencie wystąpienia objawów choroby	42,5 (IQR: 22,5-54)	25 (IQR: 21-36)	0,276
Palenie papierosów (kiedykolwiek)	4	2	1,000
Osoby nigdy niepalące	4	5	0,170
Zanikająca wysypka	6	6	1,000
Wysypka grudkowo-plamista	6	7	1,000
Pokrzywka	4	1	0,160
Ból stawów	11	13	0,480
Zapalenie stawów	3	10	0,017 OR=10 [95% CI: 1,22; 92,6]
Brak zapalenia stawów	9	3	0,017 OR=10 [95% CI: 1,22; 92,6]
Zajęcie dłoni (ból lub zapalenie stawów)	10	11	1,000
Poranna sztywność stawów	8	11	1,000
Mialgia	9	7	0,411
Gorączka >39°C przez > 7 dni	5	3	0,667
Przerywana gorączka	9	9	1,000
Gorączka naczyniowa	7	8	0,635
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia/obniżenie masy ciała o >4 kg	7	9	0,371
Adenopatia	6	6	1,000
Zapalenie gardła	9	8	1,000
Dusznicza	4	1	0,317
Układowa postać AOSD	9	1	0,0009 OR=36 [95% CI: 2,6; 1703]
Przewlekła stawowa postać AOSD	3	12	0,0009 OR=36 [95% CI: 2,6; 1703]
Anemia <12 g/dl	6	8	1,000
Trombocytoza >400 000 mm ³	3	8	0,123
Trombopenia <150 000 mm ³	1	0	0,458
Niski poziom albumin	8	8	0,646
Poziom ferrytyny 5000-10 000 µg/l	1	2	1,000
Poziom ferrytyny >10 000 µg/l	3	2	0,645
Ferrytyna glikozylowana <20%	6	10	0,226
Pozytywny wynik ANA (przeciwciał przeciwjądrowych)	1	4	0,593
Hemofagocytoza	3	0	1,000

OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans; *wartość podana w publikacji referencyjnej.

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 30. Opóźnienie w przerwaniu stosowania GKS i odpowiedź na leczenie aakinrą i tocilizumabem w populacji pacjentów AOSD [44].

Pacjent	Fenotyp AOSD	GKS		Opóźnienie pomiędzy diagnozą a rozpoczęciem terapii lekami biologicznymi [miesiące]	Pacjenci leczeni aakinrą				Pacjenci leczeni tocilizumabem			
		Wstrzymanie stosowania	Opóźnienie pomiędzy diagnozą a zaprzestaniem stosowania [miesiące]		Opóźnienie pomiędzy diagnozą a rozpoczęciem terapii aakinrą [miesiące]	Odpowiedź na leczenie	Przerwanie stosowania aakinry	Linia leczenia	Opóźnienie pomiędzy diagnozą a rozpoczęciem terapii tocilizumabem [miesiące]	Odpowiedź na leczenie	Przerwanie stosowania tocilizumabu	Linia leczenia
1	Przewlekły stawowy	Tak	12	39	-	-	-	-	39	Tak	Nie	Trzecia
2	Układowy	Nie	-	0	0	Tak	Tak	-	9	Nie	-	Czwarta
3	Układowy	Nie	-	1	1	Tak	Nie	Pierwsza	-	-	-	-
4	Przewlekły stawowy	Tak	60	38	-	-	-	-	38	Tak	Nie	Druga
5	Przewlekły stawowy	Tak	17	7	-	-	-	-	7	Tak	Nie	Druga
6	Przewlekły stawowy	Tak	71	69	-	-	-	-	69	Tak	Nie	Druga
7	Układowy	Tak	12	2	2	Tak	Nie	Druga	20	Tak	Tak	Trzecia
8	Układowy	Tak	20	12	-	-	-	-	12	Tak	Nie	Trzecia
9	Przewlekły stawowy	Nie	-	21	-	-	-	-	21	Tak	Nie	Trzecia
10	Przewlekły stawowy	Nie	-	4	4	Nie	-	Trzecia i piąta	17	Nie	-	Czwarta
11	Układowy	Tak	12	0	0	Tak	Tak	Pierwsza i trzecia	-	-	-	-
12	Przewlekły stawowy	Nie	-	Bd	-	-	-	-	Bd	Tak	Nie	Trzecia
13	Przewlekły stawowy	Tak	45	24	24	Nie	-	Trzecia	36	Tak	Tak	Czwarta
14	Przewlekły stawowy	Tak	18	4	-	-	-	-	4	Tak	Tak	Druga
15	Przewlekły stawowy	Tak	8	1	-	-	-	-	1	Tak	Tak	Druga
16	Przewlekły stawowy	Nie	-	14	14	Tak	Nie	Czwarta	-	-	-	-
17	Przewlekły	Tak	29	17	-	-	-	-	17	Tak	Tak	Czwarta

Pacjent	Fenotyp AOSD	GKS		Opóźnienie pomiędzy diagnozą a rozpoczęciem terapii lekami biologicznymi [miesiące]	Pacjenci leczeni anakinrą				Pacjenci leczeni tocilizumabem			
		Wstrzymanie stosowania	Opóźnienie pomiędzy diagnozą a zaprzestaniem stosowania [miesiące]		Opóźnienie pomiędzy diagnozą a rozpoczęciem terapii anakinrą [miesiące]	Odpowiedź na leczenie	Przerwanie stosowania anakinry	Linia leczenia	Opóźnienie pomiędzy diagnozą a rozpoczęciem terapii tocilizumabem [miesiące]	Odpowiedź na leczenie	Przerwanie stosowania tocilizumabu	Linia leczenia
	stawowy											
18	Układowy	Nie	-	6	6	Tak	Nie	Trzecia	-	-	-	-
19	Przewlekły stawowy	Tak	15	0	-	-	-	-	0	Tak	Nie	Pierwsza
20	Układowy	Nie	-	0	0	Tak	Tak	Pierwsza	-	-	-	-
21	Przewlekły stawowy	Nie	-	252	-	-	-	-	252	Tak	Nie	Druga
22	Układowy	Nie	-	0	0	Tak	Nie	Pierwsza	-	-	-	-
23	Układowy	Nie	-	0	8	Tak	Nie	Druga	0	Nie	-	Pierwsza
24	Przewlekły stawowy	Nie	-	1	1	Tak	Nie	Druga	-	-	-	-
25	Przewlekły stawowy	Nie	-	24	24	Tak	Nie	Trzecia	-	-	-	-
26	Układowy	Tak	6	14	14	Tak	Nie	Trzecia	-	-	-	-
27	Układowy	Tak	53	2	2	Tak	Nie	Druga	-	-	-	-

Tabela 31. Prawdopodobieństwo odstawienia GKS w zależności od terapii lekiem biologicznym (anakinrą lub tocilizumabem) w populacji pacjentów AOSD [44].

Odpowiedź na leczenie	Anakinra				Tocilizumab			
	Nie	Tak	Łącznie	Wartość p	Nie	Tak	Łącznie	Wartość p
Nie	1	1	2	1,000	3	0	3	0,029
Tak	9	4	13		3	11	14	
Łącznie	10	5	15		6	11	17	

Wszyscy pacjenci stosowali GKS w momencie diagnozy. Spośród 26 pacjentów w remisji 14 (53,8%) osiągnęło odstawienie kortykosteroidów ze średnim opóźnieniem wynoszącym 27 miesięcy, w tym 10 (71,4%) stosujących tocilizumab, a 4 (28,6%) - anakinrę.

Tocilizumab wiązał się ze zwiększonym prawdopodobieństwem odstawienia kortykosteroidów ($p = 0,029$), podczas gdy anakinra nie wydawała się zwiększać prawdopodobieństwa odstawienia kortykosteroidów ($p = 1,000$). Krótsze opóźnienie przed rozpoczęciem anakinry lub tocilizumabu nie wiązało się z większym prawdopodobieństwem odstawienia kortykosteroidów wśród osób z odpowiedzią na terapię tymi lekami biologicznymi.

Wśród osób z odpowiedzią na anakinrę różnica w medianie opóźnienia od diagnozy do rozpoczęcia anakinry między tymi, którzy odstawili GKS ($n = 4$) i tymi, którzy ich nie odstawili ($n = 10$) nie była statystycznie istotna ($p = 0,5767$): mediana opóźnienia wynosiła 2,5 miesiąca (IQR, 0–8 miesięcy) wśród tych, którzy nie przerywali stosowania GKS, w porównaniu z 2 miesiącami (IQR, 2–14 miesięcy) wśród osób, które zaprzęstały stosowania GKS.

Wśród pacjentów z odpowiedzią na tocilizumab, różnica w medianie opóźnienia od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia tocilizumabem między tymi, którzy odstawili GKS ($n = 11$) i tymi, którzy nie odstawili ($n = 5$) nie była istotna statystycznie ($p = 0,9548$): mediana opóźnienia wynosiła 17 miesięcy (IQR, 9–21 miesięcy) wśród osób z odpowiedzią na leczenie tocilizumabem, którzy nie przerywali stosowania GKS, w porównaniu z 17 miesiącami (IQR, 4–38 miesięcy) wśród osób, które odstawily GKS. Rozpoczęcie leczenia tocilizumabem w ramach pierwszej linii, a nie leczenia późniejszych linii, nie poprawiało prawdopodobieństwa odstawienia kortykosteroidów ($n = 1/2$ vs. $n = 11/15$, $p = 1,000$). Ponadto rozpoczęcie leczenia tocilizumabem jako leczenia pierwszego lub drugiego rzutu, a nie jako leczenia trzeciego lub późniejszego rzutu, również nie poprawiało prawdopodobieństwa odstawienia steroidów ($n = 6/8$ vs. $n = 5/9$, $p = 0,619$); podobnie rozpoczęcie leczenia tocilizumabem jako leczenia pierwszego, drugiego lub trzeciego rzutu nie poprawiało prawdopodobieństwa odstawienia steroidów w porównaniu z tocilizumabem stosowanym jako leczenie czwartej linii ($n = 9/13$ vs. $n = 2/4$, $p = 0,584$) [44].

Farina i wsp. 2020 [45]

W retrospektywnym, kohortowym badaniu Farina i wsp. 2020 [45] przeprowadzonym w populacji pacjentów z AOSD opornym na leczenie, porównywano czas stosowania i przyczyny przerwania terapii lekami biologicznymi: anakinrą, tocilizumabem i inhibitorami TNF. Ogółem 100% chorych stosowało wcześniej GKS (w momencie rozpoczęcia terapii lekami biologicznymi średnia dawka GKS wynosiła 20,3 mg/dobę prednizonu w grupie leczonej anakinrą i 15,8 mg/dobę prednizonu w grupie leczonej tocilizumabem), a 88% i 90% stosowało wcześniej syntetyczne DMARDs odpowiednio w grupie leczonej anakinrą i tocilizumabem. Odsetek osób stosujących wcześniej leki biologiczne był wyższy, w grupie leczonej tocilizumabem, i wynosił 81% w porównaniu z 22% w grupie leczonej anakinrą.

Krzywe przedstawiające czas na terapii poszczególnymi lekami biologicznymi (ang. *drug retention rate*; DRR) oszacowano z zastosowaniem metody Kaplana-Meiera, a wyniki po 24 miesiącach terapii porównano testem log-rank.

Ogółem kryteria włączenia do badania spełniło 42 pacjentów, którzy otrzymali 79 kursów terapii lekami biologicznymi, w tym 41 anakinrą, 21 tocilizumabem a 17 inhibitorami TNF.

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Ogółem 36 (46%) kursów terapii zostało przerwanych w ciągu 24 miesięcy. W ciągu ostatnich 24 miesięcy rozpoczęto 14 cykli leczenia (anakinra = 9, tocilizumab = 5), bez przerywania ich przed rozpoczęciem badania, ale nie osiągając 2-letniego okresu leczenia. Ogólne wskaźniki DRR po 24 miesiącach były następujące: tocilizumab 62,5%; anakinra 53,1%; inhibitory TNF 11,8% ($p = 0,021$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie DRR pomiędzy anakinrą a tocilizumabem ($p = 0,576$) i w przypadku obu leków były one istotnie statystycznie wyższe niż DRR dla inhibitorów TNF ($p = 0,015$). Wykazano, że wcześniejsza terapia lekami biologicznymi nie miała wpływu na DRR ($HR=0,73$, 95% CI = 0,40 - 1,31, $p = 0,288$).

Tabela 32. Przyczyny przerwania terapii lekami biologicznymi w populacji pacjentów AOSD [45].

Przyczyna przerwania terapii	Grupa badana, anakinra n=41	Grupa kontrolna, tocilizumab n=21	Inhibitory TNF, n=17	Łącznie, n=79
Nieskuteczność, (%)	24%	14%	65%	30%
Zdarzenia niepożądane, (%)	10%	10%	24%	13%
Inne przyczyny, (%)	2%	5%	0%	3%
Łącznie, (%)	37%	29%	88%	46%

6.3. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI W POPULACJI Z AOSD

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano liczne badania obserwacyjne, przeprowadzone w populacji pacjentów z AOSD, opornych na leczenie GKS i DMARDs/lekami immunosupresyjnymi lub GKS, DMARDs/lekami immunosupresyjnymi i lekami z programu lekowego B.33, stosujących anakinrę, w tym:

- badania retrospektywne, jednoramienne: Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], Giampietro i wsp. 2013 [69], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], Iliou i wsp. 2013 [59], Sfriso i wsp. 2016 [60], Riera i wsp. 2011 [70], Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Franchini i wsp. 2010 [68], Giampietro i wsp. 2010 [72];
- opisy serii przypadków: Naumann i wsp. 2010 [71], Fitzgerald i wsp. 2005 [63], Haraoui i wsp. 2004 [64], Priori i wsp. 2008 [65], Maria i wsp. 2014 [66], Kotter i wsp. 2007 [99];
- badania retrospektywne, w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD, z wyodrębnionymi wynikami dla AOSD: Lequerre i wsp. 2008 [29], Vitale i wsp. 2018 [30].

Szczegółowe wyniki i wnioski z powyższych badań omówiono w aneksie, w sekcji 14.5, natomiast w niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie najważniejszych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dla najistotniejszych punktów końcowych.

W zidentyfikowanych badaniach anakinra stosowana była w zakresie dawek zgodnych z ChPL Kineret® [106], tj. 100 mg/dobę (przez wszystkich lub przeważającą część pacjentów), jedynie w badaniach Sfriso i wsp. 2016 [60], Maria i wsp. 2014 [66], Riera i wsp. 2011 [70] i Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67] nie przedstawiono informacji o dawkowaniu analizowanej interwencji.

Populację w badaniach Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], Giampietro i wsp. 2013 [69], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], Iliou i wsp. 2013 [59], Sfriso i wsp. 2016 [60], Riera i wsp. 2011 [70], Naumann i wsp. 2010 [71], Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62], Fitzgerald i wsp. 2005 [63], Haraoui i wsp. 2004 [64], Priori i wsp. 2008 [65], Maria i wsp. 2014 [66] i Kotter i wsp. 2007 [99], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Franchini i wsp. 2010 [68], Giampietro i wsp. 2010 [72] stanowili jedynie pacjenci z AOSD, natomiast w badaniu Lequerre i wsp. 2008 [29] również pacjenci z uMIZS, z kolei w publikacji Vitale i wsp. 2016 [30] uwzględniono chorych z różnymi schorzeniami, wśród których znajdowała się subpopulacja z uMIZS i AOSD.

Zidentyfikowane badania były stosunkowo zróżnicowane pod względem opisów stosowanych wcześniej terapii i ich ewentualnego niepowodzenia, stąd też podzielono je pod względem

dotychczasowych terapii w sposób, najbardziej zbliżony do zdefiniowanego w niniejszej analizie klinicznej:

- pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARDs/lekami immunosupresyjnymi - do tej grupy przydzielono badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50 pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji): Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], Iliou i wsp. 2013 [59], Sfriso i wsp. 2016 [60], Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62], Fitzgerald i wsp. 2005 [63], Haraoui i wsp. 2004 [64], Priori i wsp. 2008 [65], Maria i wsp. 2014 [66], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Franchini i wsp. 2010 [68], Kotter i wsp. 2007 [99], Vitale i wsp. 2018 [30],
- pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARDs i leków z programu lekowego B.33¹² - do tej grupy przydzielono badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50 pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej leki z programu lekowego B.33 (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji): Giampietro i wsp. 2013 [69], Riera i wsp. 2011 [70], Naumann i wsp. 2010 [71], Giampietro i wsp. 2010 [72], Lequerre i wsp. 2008 [29].

W większości badań tj. Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], Giampietro i wsp. 2013 [69], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], Iliou i wsp. 2013 [59], Sfriso i wsp. 2016 [60], Riera i wsp. 2011 [70], Naumann i wsp. 2010 [71], Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62], Fitzgerald i wsp. 2005 [63], Haraoui i wsp. 2004 [64], Priori i wsp. 2008 [65], Maria i wsp. 2014 [66], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Franchini i wsp. 2010 [68], Giampietro i wsp. 2010 [72], Kotter i wsp. 2007 [99], Lequerre i wsp. 2008 [29] wskazano, że u chorych wystąpiła oporność/niepowodzenie terapii GKS i DMARDs (najczęściej MTX)/lekami immunosupresyjnymi z kolei w badaniu Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Vitale i wsp. 2018 [30] nie podano informacji o niepowodzeniu leczenia DMARDs/lekami immunosupresyjnymi, przy czym większość pacjentów wcześniej stosowała DMARDs. W badaniach Giampietro i wsp. 2013 [69], Riera i wsp. 2011 [70], Naumann i wsp. 2010 [71], Giampietro i wsp. 2010 [72], Lequerre i wsp. 2008 [29] uczestniczyło >50% pacjentów z niepowodzeniem terapii lekami biologicznymi.

¹² Leków ze zmodyfikowanego programu lekowego B.33 po niepowodzeniu, których może być stosowana anakina w populacji z AOSD, tj. dwóch inhibitorów TNF oraz rytuksymabu oraz tofacytynibu oraz barycetynibu; uwzględniono również badania, w których pacjenci stosowali wcześniej co najmniej jeden z wymienionych leków.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie podstawowych informacji z zakresu metodyki uwzględnionych w niniejszym rozdziale badań, dane z zakresu stosowanych wcześniej terapii (skupiono się na GKS, DMARDs/lekach immunosupresyjnych i lekach biologicznych), dawkowania anakinry i ocenianych punktów końcowych.

Tabela 33. Porównanie charakterystyki badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania anakinry w leczeniu pacjentów z AOSD*; w przypadku wcześniejszych terapii uwzględniono dane dotyczące GKS, DMARDs/leków immunosupresyjnych i leków biologicznych, tofacitinibu, baricitinibu.

Ref.	Typ badania	Populacja – wcześniej stosowane terapie:						Anakinra# - dawkowa nie	Oceniane punkty końcowe	
		GKS (%)	Czy podano, że wystąpiła oporność /niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po GKS?	DMARDs (jakie, %)	Czy podano, że wystąpiła oporność/ niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po DMARDs?	Inhibitory TNFa i/lub tocilizumab i/lub tofacitinib i/lub baricitinib	Czy podano, że wystąpiła oporność/ niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po tych lekach?			
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARD - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)										
Vitale i wsp. 2019 [46]-[48]	Jednoramienne, obserwacyjne, wielośrodkowe, retrospektywne	TAK, (97,9% bd jakie)	NIE	TAK, (85,1%; głównie MTX: 64,5%, hydroksychlorochina 35,5%, kolchicina 8,5% i inne)	NIE	TAK, 20,6% stosowało wcześniej leki biologiczne (głównie etanercept – 14,9%, infliximab – 7,1%, a <1,5%: adalimumab, golimumab, tocilizumab, abatacept, certolizumab, rituximab)	NIE	100 mg/dobę (90,8%)	- ocena stosowanych dawek anakinry; - ocena długości terapii anakinrą i przyczyn przewania terapii; - analiza czynników wpływających na brak skuteczności terapii anakinrą; - ocena wyników terapii w zależności od czasu od wystąpienia objawów choroby do rozpoczęcia terapii anakinrą i w zależności od linii leczenia, w której stosowana była anakinra; - analiza stosowanych jednocześnie z anakinrą terapii; - profil bezpieczeństwa.	
Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53]	Jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne	TAK (100%; prednizon (w momencie rozpoczęcia terapii anakinra 5-75 mg)	TAK, choroba oporna na leczenie, pomimo 6 miesięcy terapii	TAK, (100%, głównie MTX w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą 10-22,5 mg, niektórzy cyklosporyna)	TAK, choroba oporna na leczenie, pomimo 6 miesięcy terapii	Tak, 5/20 (25%) stosowało wcześniej leki biologiczne, w tym: głównie inhibitor TNF - etanercept	TAK, choroba oporna na leczenie, pomimo 6 miesięcy terapii	100 mg/dobę	- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (całkowita, częściowa); - odsetek pacjentów z niepowodzeniem terapii; - ocena konieczności stosowania jednocześnie GKS, DMARDs, - profil bezpieczeństwa.	
Ortiz-	Jednoramienne	TAK (100%,	TAK, oporność/brak	TAK. (100%;	TAK,	TAK, 48,8%	TAK,	100	- odsetek pacjentów z	

Ref.	Typ badania	Populacja – wcześniej stosowane terapie:						Anakinra# - dawkowa nie	Oceniane punkty końcowe
		GKS (%)	Czy podano, że wystąpiła oporność /niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po GKS?	DMARDs (jakie, %)	Czy podano, że wystąpiła oporność/ niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po DMARDs?	Inhibitory TNFα i/lub tocilizumab i/lub tofacitinib i/lub baricitinib	Czy podano, że wystąpiła oporność/ niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po tych lekach?		
Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55]	ne, obserwacyjne, retrospektywne	prednizon)	skuteczności lub działania niepożądane	głównie MTX 78,0%, leflunomid 17,1%, cyklosporyna A 9,8%, inne <5%)	oporność//brak skuteczności lub działania niepożądane	stosowało wcześniej inne leki biologiczne (etanercept 24,4%, adalimumab 14,6%, infliximab 21,9%, tocilizumab 2,4%)	oporność/ brak skuteczności lub działania niepożądane	mg/dobę	poszczególnymi objawami choroby (klinicznymi i laboratoryjnymi: hemoglobina, anemia, poziom białych krwinek, CRP, ESR, poziom ferrytyny); - ocena konieczności stosowania jednocześnie GKS, - odsetek pacjentów, u których możliwe było obniżenie dawki anakinry; - profil bezpieczeństwa.
Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]	Jednoramienne, wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne	TAK, (97,8%; ekwiwalent prednizonu 77,6; SD=186,3 mg/dobę)	TAK, niepowodzenie leczenia	TAK, (85,7%, głównie MTX – 75,8%, cyklosporyna 41,6%, hydroksychlorochina 22,1%, inne <10%)	TAK, niepowodzenie leczenia	TAK, 20,7% stosowało wcześniej leki biologiczne (głównie etanercept, infliximab, adalimumab)	bd	100 mg/dobę u 90,7% pacjentów	- nasilenie choroby w zmodyfikowanej skali Pouchot's; - ocena nasilenia choroby w DAS-28; - odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie; - odsetek pacjentów z utrzymującymi się poszczególnymi klinicznymi i laboratoryjnymi objawami choroby; - odsetek pacjentów z niepowodzeniem terapii, - ocena konieczności stosowania jednocześnie GKS, - odsetek pacjentów, u których możliwe było obniżenie dawki anakinry; - profil bezpieczeństwa.
Iliou i wsp. 2013 [59]	Obserwacyjne, jednośrodkowe,	TAK (100%, bd jakie)	TAK, oporność	TAK (100%, bd jakie)	TAK, oporność	bd	bd	100 mg/dobę	- ocena objawów choroby (klinicznych i laboratoryjnych) w momencie rozpoznania/terapii;

Ref.	Typ badania	Populacja – wcześniej stosowane terapie:						Anakinra# - dawkowa nie	Oceniane punkty końcowe
		GKS (%)	Czy podano, że wystąpiła oporność /niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po GKS?	DMARDs (jakie, %)	Czy podano, że wystąpiła oporność/ niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po DMARDs?	Inhibitory TNFα i/lub tocilizumab i/lub tofacitinib i/lub baricitinib	Czy podano, że wystąpiła oporność/ niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po tych lekach?		
	jednoramienne, retrospektywne (w tym subpopulacja leczona anakinrą)								- ocena aktywności choroby w zmodyfikowanej skali Pouchot; - ocena efektów terapii (odpowiedź na leczenie – remisja choroby)*; - ocena możliwości redukcji stosowanych GKS*; - profil bezpieczeństwa. *dla oznaczonych punktów końcowych podano dane dla subpopulacji leczonej anakinrą
Sfriso i wsp. 2016 [60]	Obserwacyjne wielośrodkowe, jednoramienne, retrospektywne	TAK, (wszyscy pacjenci leczeni lekmi biologicznymi [anakinrą] byli leczeni GKS)	TAK, brak kontroli choroby	TAK, (wszyscy pacjenci leczeni lekmi biologicznymi [anakinrą] byli leczeni wcześniej tradycyjnymi DMARDs, głównie MTX)	TAK, brak kontroli choroby	TAK, anakinra u 21,1% chorych stosowana w ramach II linii leczenia biologicznego	bd	bd	- ocena objawów choroby (klinicznych i laboratoryjnych) w momencie rozpoznania; - ocena stosowanego leczenia i efektów tej terapii (odpowiedzi na leczenie)*; - ocena występowania schorzeń współistniejących. *dla oznaczonych punktów końcowych podano dane dla subpopulacji leczonej anakinrą
Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62]	Jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne.	TAK (prawdopodobnie 100%) Prednizolon w dawce początkowej 37,3 mg/dobę.	TAK, oporność na terapię.	TAK (100%), w tym MTX (93%), cyklosporyna (7%)	TAK, oporność na terapię.	TAK, 7/14 (50%) stosowało wcześniej leki biologiczne (w tym: 2 – etanercept, 3 – tocilizumab, 1 – infliximab, 1	TAK, oporność na terapię	100 mg/dobę (n=13) 200 mg/dobę (n=1)	- obniżenie poziomu CRP; - obniżenie ESR; - obniżenie poziomu ferrytyny; - poprawa stanu zdrowia ocenianego przez pacjenta (na podstawie skali VAS);

Ref.	Typ badania	Populacja – wcześniej stosowane terapie:						Anakinra# - dawkowa nie	Oceniane punkty końcowe
		GKS (%)	Czy podano, że wystąpiła oporność /niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po GKS?	DMARDs (jakie, %)	Czy podano, że wystąpiła oporność/ niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po DMARDs?	Inhibitory TNFα i/lub tocilizumab i/lub tofacitinib i/lub baricitinib	Czy podano, że wystąpiła oporność/ niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po tych lekach?		
						- adalimumab)			
Fitzgerald i wsp. 2005 [63]	Opis 4 przypadków (3 pacjentów po niepowodzeniu u MTX)	TAK, (Metyloprednizon dożylnie, prednizon 10-60 mg/dobę)	TAK, aktywne objawy choroby - oporność	TAK, (MTX 12,5-25 mg/tydzień)	TAK, aktywne objawy choroby - oporność	TAK, 50% wcześniej stosowało etanercept	TAK, aktywne objawy choroby - oporność	100 mg/dobę	- ocena efektów terapii (objawów klinicznych i parametrów laboratoryjnych), - ocena jednoczesnego stosowania GKS i DMARDs; -profil bezpieczeństwa.
Haraoui i wsp. 2004 [64]	Opis 3 przypadków	TAK, (100%, prednizon)	TAK, oporność	TAK, (100% MTX, 66,7% stosowało wcześniej również drugi DMARDs – leflunomid, azatiopryn czy hydroksychlorochinę)	TAK, oporność	TAK, 33% stosowało wcześniej dwa leki biologiczne (inhibitory TNF- etanercept, infliximab)	TAK, oporność	100 mg/dobę	- ocena efektów terapii, nasilenia zapalenia błony maziowej; - ocena jednoczesnego stosowania GKS; -profil bezpieczeństwa.
Priori i wsp. 2008 [65]	Opis 3 przypadków	TAK, 100% (prednizon, 25 mg/dobę)	TAK, oporność	2/3 pacjentów MTX 15 mg/tydzień i hydroksychlorochina 400 mg/dobę 1/3 pacjentów hydroksychlorochina 400 mg/dobę	TAK, oporność	NIE (bd)	bd	100 mg/dobę	- ocena nasilenia objawów choroby (ACR20, ACR50, DAS28, ogólna ocena aktywności choroby w skali VAS, ocena poziomu markerów stanu zapalnego); - ocena jednoczesnego stosowania GKS; - ocena uszkodzenia/zajęcia stawów w badaniu USG; - profil bezpieczeństwa.
Maria i wsp. 2014 [66]	Opis 8 przypadków, w tym 4 leczonych anakinrą	TAK (100%) Nie podano jakie.	TAK, oporność na terapię.	TAK (100%) [dane dla populacji 8 pacjentów opisanych w	TAK, oporność na terapię.	TAK, 25% stosowało wcześniej leki biologiczne	bd	bd	- remisja choroby; - częściowa odpowiedź na leczenie.

Ref.	Typ badania	Populacja – wcześniej stosowane terapie:						Anakinra# - dawkowa nie	Oceniane punkty końcowe
		GKS (%)	Czy podano, że wystąpiła oporność /niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po GKS?	DMARDs (jakie, %)	Czy podano, że wystąpiła oporność/ niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po DMARDs?	Inhibitory TNFα i/lub tocilizumab i/lub tofacitinib i/lub baricitinib	Czy podano, że wystąpiła oporność/ niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po tych lekach?		
				badaniu] Metotreksat 75% Azatiopryna 12,5%, Talidomid 12,5%, Cyklosporyna 12,5%, Immunoglobulina 12,5%.					
Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67]	Jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne.	TAK (100%) Nie podano jakie w subpopulacji leczonej anakinrą.	TAK, oporność na terapię.	TAK (100%) Nie podano jakie w subpopulacji leczonej anakinrą, w populacji ogólnej głównie MTX.	TAK, oporność na terapię.	bd	bd	bd	- odpowiedź na leczenie; - ocena wpływu czynników prognostycznych na przebieg choroby; - analiza wyjściowych objawów i markerów biologicznych u pacjentów; - profil bezpieczeństwa
Franchini i wsp. 2010 [68]	Jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne	TAK (100%) Prednizon w dawce 0,5-1,7 mg/kg/dobę (w populacji ogólnej)	TAK, oporność na terapię (niezadowalająca odpowiedź)	TAK (100%) Nie podano jakie w subpopulacji leczonej anakinrą, w populacji ogólnej głównie MTX (do 25 mg/tydzień, cyklosporyna do 250	TAK, oporność na terapię (niezadowalająca odpowiedź)	TAK, 1 pacjent (16,7%) był wcześniej leczony lekiem biologicznym (etanerceptem)	TAK, niezadowalająca odpowiedź	100 mg/dobę	- odpowiedź na leczenie

Ref.	Typ badania	Populacja – wcześniej stosowane terapie:						Anakinra# - dawkowa nie	Oceniane punkty końcowe
		GKS (%)	Czy podano, że wystąpiła oporność /niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po GKS?	DMARDs (jakie, %)	Czy podano, że wystąpiła oporność/ niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po DMARDs?	Inhibitory TNFα i/lub tocilizumab i/lub tofacitinib i/lub baricitinib	Czy podano, że wystąpiła oporność/ niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po tych lekach?		
				mg/dobę)					
Kotter i wsp. 2007 [99]	Opis 4 przypadków	TAK (100%), prednizon w zakresie dawek od 10 mg/dobę do 250 mg/dobę; u dwóch pacjentów 1000 mgx3 dożylnie	TAK, utrzymujące się objawy choroby	TAK (100%; MTX, w zakresie dawek 15-25 mg/tydzień; 50% chorych oprócz MTX stosowało co najmniej 1 inny DMARDs)	TAK, utrzymujące się objawy choroby	TAK, 25% stosowało wcześniej leki biologiczne (etanercept, infliximab)	bd	100 mg/dobę, podskórnie	- ocena nasilenia objawów choroby (klinicznych i parametrych badań laboratoryjnych); - ocena osiągnięcia remisji choroby i czas jej trwania; - ocena konieczności stosowania dodatkowo GKS, DMARDs.
Vitale i wsp. 2018 [30]	Obserwacyjne dwuramienne, wielośrodkowe, retrospektywne	TAK, (przez 95,06% poprzedzających cykli terapii)	NIE	TAK, (przez 74,07% poprzedzających cykli terapii)	NIE	28,96% (leki biologiczne, nie podano jakie)	NIE	76,5% populacji ogólnej (różne schorzenia) w dawce 100 mg/dobę	- ocena częstości przepisywania anakinry i kanakinumabu w różnych wskazaniach (zarówno zarejestrowanych jak i pozarejestrowanych); - ocena częstości zmiany leczenia z anakinry na kanakinumab i odwrotnie; - ocena dawkowania ocenianych interwencji, stosowanych wcześniej i równocześnie leków; - ocena odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej, braku odpowiedzi)*; - profil bezpieczeństwa*. *dla oznaczonych punktów końcowych podano dane dla subpopulacji z uMIZS lub AOSD leczonej anakinrą.
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS, DMARDs i inhibitorami TNF i tocilizumabem lub samym tocilizumabem - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej									

Ref.	Typ badania	Populacja – wcześniej stosowane terapie:						Anakinra# - dawkowa nie	Oceniane punkty końcowe
		GKS (%)	Czy podano, że wystąpiła oporność /niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po GKS?	DMARDs (jakie, %)	Czy podano, że wystąpiła oporność/niepowodzenie/utrzymująca się aktywność choroby po DMARDs?	Inhibitory TNFα i/lub tocilizumab i/lub tofacitinib i/lub baricitinib	Czy podano, że wystąpiła oporność/niepowodzenie/utrzymująca się aktywność choroby po tych lekach?		
informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej leki biologiczne (inhibitory TNF, tocilizumab, tofacitinib, baricitinib z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)									
Giampietr o i wsp. 2013 [69]	Jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne	TAK, (100%, prednizon)	TAK, oporność/aktywne objawy choroby	TAK, (100%, głównie MTX)	TAK oporność/aktywne objawy choroby	TAK, 82,1% stosowało wcześniej inhibitor TNF	TAK oporność/aktywne objawy choroby	100 mg/dobę	- odsetek pacjentów z odpowiedzią [remisją] na leczenie (całkowita, częściowa); - odsetek pacjentów z niepowodzeniem terapii; - ocena konieczności stosowania jednocześnie GKS, DMARDs, - odsetek pacjentów, u których możliwa była redukcja dawki anakinry; - profil bezpieczeństwa.
Riera i wsp. 2011 [70]	Obserwacyjne wielośrod-kowe, jednoramienne, retrospektywne	TAK, (100%; prednizon 0,5-1 mg/kg, w subpopulacji leczonej anakinrą)	TAK, oporność lub konieczność zmniejszenia dawki	TAK, (100%, prawdopodobnie głównie MTX)	TAK, oporność	TAK, 3/5 (60%) stosowało wcześniej leki biologiczne (inhibitory TNF).	TAK, niepowodzenie leczenia	bd	- ocena objawów choroby (klinicznych i laboratoryjnych) w momencie rozpoznania; - ocena zmian w stawach na podstawie USG; - ocena stosowanego leczenia i efektów tej terapii (odpowiedzi na leczenie [remisji choroby])*; - profil bezpieczeństwa; - ocena występowania schorzeń współistniejących. *dla oznaczonych punktów końcowych podano dane dla subpopulacji leczonej anakinrą
Naumann i wsp. 2010 [71]	Opis 8 przypadków pacjentów, prospektywne	TAK, prednizon (100%), 62 mg/dobę	TAK, oporność na niskie i średnie dawki GKS	TAK, 100% (co najmniej jeden, w tym MTX w średniej dawce 15.8	TAK, oporność	TAK, 6/8 75% stosowało wcześniej co najmniej 1 lek biologiczny (w	TAK, oporność, brak długofalowego efektu	100 mg/dobę	- pacjenci z trwałą remisją choroby; - ocena redukcji poziomu markerów stanu zapalnego (poziomu CRP, ESR);

Ref.	Typ badania	Populacja – wcześniej stosowane terapie:						Anakinra# - dawkowa nie	Oceniane punkty końcowe
		GKS (%)	Czy podano, że wystąpiła oporność /niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po GKS?	DMARDs (jakie, %)	Czy podano, że wystąpiła oporność/ niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po DMARDs?	Inhibitory TNF α i/lub tocilizumab i/lub tofacitinib i/lub baricitinib	Czy podano, że wystąpiła oporność/ niepowodzenie/ utrzymująca się aktywność choroby po tych lekach?		
				mg/tydzień)		tym 6 etanercept, 2 adalimumab, 1 infliximab)			- ocena możliwości redukcji stosowanych GKS i/lub DMARDs; - profil bezpieczeństwa.
Giampietr o i wsp. 2010 [72]	Jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne	TAK (100%), bd jaki	TAK, niepowodzenie leczenia	TAK (100%), bd jaki	TAK, niepowodzenie leczenia	TAK (52% stosowało wcześniej inhibitory TNF czy anty-CD20)	TAK, niepowodze -nie leczenia	100 mg/dobę, podskórnice	- odpowiedź na leczenie, - możliwość redukcji dawki GKS, DMARDs; - profil bezpieczeństwa.
Lequerre i wsp. 2008 [29]	Jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne	TAK, 100% (średnia dawka prednizonu: 26,8 (SD=20,1) mg/dobę)	TAK, nadal utrzymująca się aktywność choroby	TAK, (100%, co najmniej MTX, 40% dodatkowo inne DMARDs)	TAK, nadal utrzymująca się aktywność choroby lub niezadowolająca skuteczność lub działania niepożądane	TAK, 67% stosowało wcześniej inhibitor TNF, głównie etanercept	TAK (niezadowa- lająca skuteczność -brak skuteczność i lub działania niepożąda- ne)	100 mg/dobę (wyściowo)	- ocena odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem modyfikowanych kryteriów ACRpedi30, 50 i 70/ACR20; - ocena objawów choroby (poszczególnych klinicznych i laboratoryjnych komponentów wchodzących w skład oceny odpowiedzi na leczenie; w tm ocenę nasilenia objawów choroby w skali VAS, kwestionariusz CHAQ) w momencie rozpoczęcia terapii/w czasie terapii anakinrą; - ocena stosowanej dawki anakinry; - ocena jednoczesnego stosowania GKS, DMARDs; - profil bezpieczeństwa.

GKS – glikokortykosteroidy, DMARD(s) – lek(i) modyfikujące przebieg choroby reumatycznej, AOSD – choroba Still'a o początku w wieku dorosłym, MTX – metotreksat; TNF – czynnik martwicy nowotworów; *w przypadku badań przeprowadzonych w populacji mieszanej, tj. uMIZS i AOSD, lub AOSD i innych chorób, bądź badań, w których stosowano różne interwencje, w niniejszym zestawieniu wyodrębniano dane jedynie dla subpopulacji z AOSD leczonej anakinrą; ^50% osób leczonych inhibitorami TNF w ramach I linii leczenia biologicznego zmieniło terapię na anakinrę lub tocilizumab, przy czym w referencjach nie podano ilu pacjentów z tej grupy otrzymało anakinrę a ilu tocilizumab, #jednocześnie z anakinrą większość pacjentów stosowało też inne leki tj. GKS czy DMARDs – szczegółowe dane na temat stosowanych jednocześnie z anakinrą terapii przedstawiono w rozdziale 14.4 i 14.5.

Szczegółowy opis metodologii i charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów uwzględnionych w ww. badaniach znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania w rozdziale 14.4, natomiast ocena jakości metodologicznej w skali NOS lub NICE w rozdziałach 14.11 i 14.12.

Odpowiedź na leczenie

Ogółem w 18 badaniach przedstawiono dane dotyczące odpowiedzi na leczenie, całkowitej odpowiedzi na leczenie bądź częściowej odpowiedzi na leczenie. W pozostałych badaniach tj. Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55] uwzględniono jedynie dane dotyczące przerwania terapii z powodu nieskuteczności/utruty skuteczności terapii. Definicje odpowiedzi na leczenie [w tym całkowitej, częściowej] były zróżnicowane w poszczególnych badaniach, przy czym całkowitą odpowiedź na leczenie [całkowitą remisję, remisję] definiowano najczęściej jako całkowite ustąpienie objawów choroby i normalizację poziomu markerów stanu zapalnego.

W zależności od badania odsetek pacjentów z jakąkolwiek odpowiedzią na leczenie (całkowitą+częściową) wahał się:

- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS i DMARD/leków immunosupresyjnych od 50% w badaniu Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62] do 100% w badaniu Haraoui i wsp. 2004 [64] i Kotter i wsp. 2007 [99];
- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARD/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi od 73,3% w badaniu Lequerre i wsp. 2008 [29] do 89,5% w badaniu Giampietro i wsp. 2010 [72].

W zależności od badania odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie [całkowitą remisją, remisją] wahał się:

- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS i DMARD/lekami immunosupresyjnymi od 14,3% w badaniu Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58] do 100% w badaniu Iliou i wsp. 2013 [59], Fitzgerald i wsp. 2005 [63], Priori i wsp. 2008 [65];
- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARD/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi od 57% w badaniu Giampietro i wsp. 2013 [69] do 100% w badaniu Riera i wsp. 2011 [70], Naumann i wsp. 2010 [71].

Brak odpowiedzi na leczenie był raportowany w części badań, i wahał się od 0% w opisach pojedynczych przypadków tj. Riera i wsp. 2011 [70], Naumann i wsp. 2010 [71], Fitzgerald i wsp. 2005 [63], Haraoui i wsp. 2004 [64], Priori i wsp. 2008 [65], Kotter i wsp. 2007 [99] i badaniu Iliou i wsp. 2013 [59], a w większych badaniach tj. Sfriso i wsp. 2016 [60] wynosił 2,8%, Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58] 10,7%, Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53] 20%, Vitale i wsp. 2019 [46]-[48] 11,3% a w Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62] 7,7%.

W badaniu Lequerre i wsp. 2008 [29] podano, że przerwanie terapii z powodu nieskuteczności u 13,3% osób. Z kolei w badaniach Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Giampietro i wsp. 2013 [69], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], odnotowano wtórną nieskuteczność terapii, po wcześniejszej odpowiedzi na leczenie u kolejno 7,8%; 7,8%, 14%, 17,1%, 28,6% pacjentów.

Tabela 34. Zestawienie wyników z zakresu odpowiedzi na leczenie z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z AOSD leczonych anakinrą, po niepowodzeniu leczenia GKS i DMARDs lub GKS, DMARDs i lekami z programu lekowego B.33.

Referencja	N w grupie lezonej anakinrą	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%) [odp. całkowita+częściowa]	Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie [całkowitą remisją choroby], n (%)	Pacjenci z częściową odpowiedzią na leczenie [częściową remisją], n (%)	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie, n (%)
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARD - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)					
Vitale i wsp. 2019 [46]-[48]	141	bd	bd	bd	16 (11,3%) [pierwotna oporność na terapię – brak satysfakcjonującej poprawy objawów klinicznych w ciągu pierwszych tygodni terapii, w ocenie lekarza] 11 (7,8%) [wtórna oporność – utrata skuteczności terapii po wcześniejszym uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie]
Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53]	20 (12 z przebiegiem układowym, 8 ze stawowym)	Populacja ogólna: 16 (80%) Subpopulacja z objawami układowymi: 11/12 (91,6%)	Populacja ogólna: 14 (70%) Subpopulacja z objawami układowymi: 11/12 (91,6%) [brak objawów stawowych i systemowych z normalizacją markerów stanu zapalnego – CRP i ESR i redukcja stosowanej dawki GKS o co najmniej 50%]	Populacja ogólna: 2 (10%) Subpopulacja z objawami układowymi: 0/12 (0%) [poprawa kliniczna bez normalizacji poziomu markerów stanu zapalnego lub bez co najmniej 50% redukcji dawki GKS]	Populacja ogólna: 4 (20%) Subpopulacja z objawami układowymi: 1/12 (8,3%)

Referencja	N w grupie lezonej anakinrą	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%) [odp. całkowita+cześć iowa]	Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie [całkowitą remisją choroby], n (%)	Pacjenci z częściową odpowiedzią na leczenie [częściową remisją], n (%)	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie, n (%)
Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55]	41	bd	bd	bd	Po 1 roku: 7 (17,1%) [utrata skuteczności terapii]
Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]	140	125 (89,3%)	20 (14,3%) [całkowita odpowiedź - brak objawów klinicznych choroby i normalizacja markerów stanu zapalnego]	105 (75%) [częściowa odpowiedź - znaczna poprawa kliniczna objawów choroby w ocenie lekarza, ale nie spełniająca kryteriów całkowitej odpowiedzi]	15 (10,7%) [pierwotny brak odpowiedzi] 11 (7,8%) [wtórny brak odpowiedzi]
Iliou i wsp. 2013 [59]	10 leczonych anakinrą (z 44 ogółem)	bd	10/10 (100%) [odpowiedź na leczenie kliniczna remisja choroby – remisja objawów klinicznych tj. gorączki, wysypki, podwyższonych markerów stanu zapalnego i zapalenia stawów]	bd	0 (0%)
Sfriso i wsp. 2016 [60]	35 leczonych anakinrą (z 245 ogółem)	33 (94,3%)	26 (74,3%) [całkowita odpowiedź - brak jakichkolwiek klinicznych i biologicznych objawów choroby]	7 (20%) [częściowa odpowiedź]	1 (2,8%) [brak odpowiedzi]
Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62]	14	W ostatnim okresie obserwacji 7 (50%)	bd	bd	1 (7,1%) [pierwotna nieskuteczność] 4 (28,6%) [wtórny brak odpowiedzi - odpowiedź występuje po rozpoczęciu terapii, jednak po pewnym okresie bezobjawowym, w trakcie przyjmowania leku, dochodzi do zaostrzenia choroby]
Fitzgerald i wsp. 2005 [63]	3 z niepowodzeniem DMARD (z 4 ogółem)	bd	3 (100%) [remisja]	bd	0 (0%)
Haraoui i wsp. 2004 [64]	3	3 (100%) [u każdego pacjenta inaczej zdefiniowana odpowiedź na leczenie]	1 (33%) [całkowite ustąpienie objawów choroby z normalizacją parametrów badań laboratoryjnych]	bd	0 (0%)
Maria i wsp. 2014	4 leczonych	4 (100%)	3 (75%) [całkowita i trwała remisja]	1 (25%) [częściowa odpowiedź]	bd

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%) [odp. całkowita+cześć iowa]	Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie [całkowitą remisją choroby], n (%)	Pacjenci z częściową odpowiedzią na leczenie [częściową remisją], n (%)	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie, n (%)
[66]	anakinrą (z 8 ogółem)				
Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67]	6 leczonych anakinrą (z ogółem 57)	bd	5 (83,3%) [całkowita remisja choroby]	bd	1 (16,7%) – po początkowej odpowiedzi przerwanie terapii z powodu nawrotu choroby
Franchini i wsp. 2010 [68]	6 leczonych anakinrą (z ogółem 45)	bd	5 (83,3%) – odpowiedź na leczenie [brak obrzęku stawów, bólu stawów, objawów układowych i wartości ESR i CRP w granicach normy przez co najmniej 2 miesiące]	bd	1 (16,7%) – niesatysfakcjonująca odpowiedź na leczenie
Priori i wsp. 2008 [65]	3	bd	3 (100%) [2 (66,7%) ACR50, 1 (33%) ACR20]	bd	0 (0%)
Kotter i wsp. 2007 [99]	4	4 (100%) [remisja choroby]	1 (25%) [całkowita remisja – brak objawów klinicznych i normalizacja CRP, ESR]	bd	0 (0%)
Vitale i wsp. 2016 [30]	78 z subpopulacji z AOSD leczonych anakinrą (z 475 ogółem)	71 (91,0%)	61 (78,20%) [całkowita odpowiedź - całkowita normalizacja poziomu markerów stanu zapalnego (ESR<15 mm/godz., poziom CRP<0,5 mg/dl) i ustąpienie wszystkich wcześniejszych objawów i oznak choroby]	10 (12,82%) [częściowa odpowiedź - kliniczna poprawa, bez spełnienia kryteriów całkowitej odpowiedzi na leczenie]	7 (8,97%) [niepowodzenie terapii]
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS, DMARDS i inhibitorami TNF i tocilizumabem lub samym tocilizumabem - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej leki biologiczne (inhibitory TNF, tocilizumab, tofacitinib, baricitinib z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)					
Giampietro i wsp. 2013 [69]	28	Po kilku dniach: 28 (100%) Po 23 miesiącach: 24 (85,7%)	Po 23 miesiącach 16 (57%) [całkowita remisja: ustąpienie wszystkich klinicznych i biologicznych objawów AOSD]	Po 23 miesiącach: 8 (29%) [częściowa remisja: pewna poprawa w ocenie lekarza, ale utrzymywanie się nadal niektórych systemowych, stawowych lub biologicznych oznak choroby]	Po kilku dniach: 0 (0%) Po 23 miesiącach: 4 (14%) utrata skuteczności po całkowitej remisji
Riera i wsp. 2011 [70]	5 leczonych anakinrą (z 41 ogółem)	bd	5 (100%) [remisja]	bd	0 (0%)

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%) [*] [odp. całkowita+częściowa]	Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie [całkowitą remisją choroby], n (%)	Pacjenci z częściową odpowiedzią na leczenie [częściową remisją], n (%)	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie, n (%)
Naumann i wsp. 2010 [71]	8	bd	8 (100%) [trwała remisja]	bd	0 (0%)
Giampietro i wsp. 2010 [72]	19	17 (89,5%) [odpowiedź całkowita+częściowa]	13 (68,4%) [całkowita remisja - całkowite ustąpienie objawów AOSD]	4 (21,1%) [częściowa odpowiedź - utrzymywanie się niektórych objawów układowych lub stawowych]	2 (10,5%) - wtórna utrata odpowiedzi na leczenie po 15 miesiącach terapii
Lequerre i wsp. 2008 [29]	15	Ostatni okres obserwacji: 11 (73,3%)	3 miesiące: 9 (60%) 6 miesięcy: 10/11 (90,9%) W ostatnim okresie obserwacji: 9/15 (60%) [całkowita odpowiedź - poprawa $\geq 50\%$ objawów systemowych i ACR]	ostatni okres obserwacji: 2 (13,3%) [częściowa odpowiedź: 20-49% poprawa objawów systemowych i ACR]	2 (13,3%) [przerwanie terapii z powodu braku skuteczności]
[*] w przypadku, gdy w publikacji referencyjnej nie przedstawiono danych z zakresu ogólnej odpowiedzi na leczenie (całkowitej+częściowej), wynik obliczany był przez autorów Analizy.					

Objawy kliniczne choroby i markery stanu zapalnego

W niniejszej sekcji oceniono wpływ terapii anakinrą na najbardziej charakterystyczne ogólnoustrojowe objawy kliniczne AOSD, takie jak gorączka i wysypka, jak również na poziom markerów stanu zapalnego, w tym ESR, poziom białka CRP, ferrytyny czy odsetek neutrofilów.

Łącznie:

- 5 badaniach: Giampietro i wsp. 2013 [69], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], Naumann i wsp. 2010 [71], Kotter i wsp. 2007 [99], przedstawiono odsetki pacjentów z objawami systemowymi (gorączką i/lub wysypką) i/lub nieprawidłowymi wynikami markerów stanu zapalnego wyjściowo, i po zastosowaniu anakinry;
- 5 badaniach: Giampietro i wsp. 2013 [69], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62], Priori i wsp. 2008 [65], Kotter i wsp. 2007 [99], Lequerre i wsp. 2008 [29] przedstawiono wyjściowe wartości parametrów ESR i/lub CRP oraz wartości po zastosowaniu anakinry.

Gorączka

W subpopulacji pacjentów z AOSD opornych na leczenie GKS i DMARD/lekami immunosupresyjnymi wyjściowo gorączkę obserwowano u od 78% osób w badaniu Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55] do 96,4% w badaniu Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]; w wyniku 12 miesięcy terapii anakinrą odsetek ten uległ znacznemu obniżeniu do 14,6% w badaniu Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55] i 1% w badaniu Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58].

W subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARD/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi, w badaniu Giampietro i wsp. 2013 [69] odsetek pacjentów z gorączką obniżył się w wyniku zastosowania anakinry z 71,4% do 14,2%.

Wysypka

W subpopulacji pacjentów z AOSD opornych na leczenie GKS i DMARD/lekami immunosupresyjnymi wyjściowo wysypkę obserwowano u od 58,5% osób w badaniu Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55] do 73,54% w badaniu Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]; w wyniku 12

miesiący terapii anakinrą odsetek ten uległ znacznemu obniżeniu do 7,3% w badaniu Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55] i 3% w badaniu Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58].

W subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARD/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi, w badaniu Giampietro i wsp. 2013 [69] odsetek pacjentów z wysypką obniżył się w wyniku zastosowania ankinry z 39,3% do 7,1%, z kolei w badaniu Naumann i wsp. 2010 [71] z wyjściowo 87,5% chorych z wysypką, u wszystkich zaobserwowano znaczną poprawę dzięki terapii anakinrą.

U większości pacjentów doszło również do normalizacji markerów stanu zapalnego, w tym odsetek chorych z:

- nieprawidłowym (podwyższonym) wskaźnikiem ESR obniżył się z wyjściowo 78% (Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55]) -100% (Kotter i wsp. 2007 [99]) do 0% (Kotter i wsp. 2007 [99]) - 22% (Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], z uwzględnieniem najdłuższego okresu obserwacji) po terapii anakinrą w populacji osób po niepowodzeniu GKS i DMARDs, natomiast w subpopulacji po niepowodzeniu GKS, DMARDs i leków biologicznych z 100% do 0% w badaniu Naumann i wsp. 2010 [71];
- podwyższonym poziomem białka CRP obniżył z wyjściowo 90,2% (Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55]) – 100 % (Kotter i wsp. 2007 [99]) do 25% (Kotter i wsp. 2007 [99]) – 46,3% (Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], z uwzględnieniem najdłuższego okresu obserwacji) po terapii anakinrą w populacji osób po niepowodzeniu GKS i DMARDs; natomiast w subpopulacji po niepowodzeniu GKS, DMARDs i leków biologicznych ze 100% do 12,5% w badaniu Naumann i wsp. 2010 [71];
- podwyższonym poziomem ferrytyny obniżył się z wyjściowo 63,4% (Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55]) – 67,8% (Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]) do 2% (Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]) – 36,6% (Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55]; z uwzględnieniem najdłuższego okresu obserwacji) po terapii anakinrą w populacji osób po niepowodzeniu GKS i DMARDs; natomiast w subpopulacji po niepowodzeniu GKS, DMARDs i leków biologicznych ze 87,5% do 12,5% w badaniu Naumann i wsp. 2010 [71].

Znacznych zmian przed i po terapii anakinrą nie zaobserwowano w przypadku odsetka pacjentów z nieprawidłową liczbą [odsetkiem] neutrofilów (53,5% vs 50%) w badaniu Giampietro i wsp. 2013 [69] przeprowadzonym w populacji chorych leczonych wcześniej GKS, DMARDs, lekami biologicznymi.

Tabela 35. Zestawienie wyników z zakresu odsetka pacjentów z poszczególnymi objawami systemowymi (gorączką i wysypką) oraz nieprawidłowym poziomem markerów stanu zapalnego, przed i po terapii anakinrą, z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z AOSD, po niepowodzeniu leczenia GKS i DMARDs lub GKS, DMARDs i lekami z programu lekowego B.33.

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Gorączka, n (%)		Wysypka, n (%)		Markery stanu zapalnego (ESR, CRP, ferrytyna, neutrofile) – pacjenci z przekroczeniem norm, n (%)	
		Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARD - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)							
Vitale i wsp. 2019 [46]-[48]	141	136 (95,5%)	bd	104 (73,8%)	bd	ESR: 120 (85,1%) CRP: 129 (91,5%) Ferrytyna: 95 (67,4%)	bd
Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53]	20 (11 z przebiegiem układowym, 8 ze stawowym)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55]	41	32 (78%)	1 miesiąc: 7/41 (17,1%) 3 miesiące: (12,2%) 6 miesięcy: (10%) 12 miesięcy: (14,6%)	24 (58,5%)	1 miesiąc: 4/41 (9,8%) 3 miesiące: (10%) 6 miesięcy: (4,9%) 12 miesięcy: (7,3%)	ESR: 32 (78%) CRP: 36 (90,2%) Ferrytyna: 26 (63,4%)	ESR: 1 miesiąc 29,3%, 3 miesiące: 26,8%, 6 miesięcy: 19,5%, 12 miesięcy: 22% CRP: 1 miesiąc: 51,2%, 3 miesiące: 53,7%, 6 miesięcy: 51,2%, 12 miesięcy: 46,3% Ferrytyna: 1 miesiąc: 39%, 3 miesiące: 39%, 6 miesięcy: 36,6%, 12 miesięcy: 36,6%
Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]	140	135 (96,4%)	3 miesiące: (12,7%) 6 miesięcy: (10%) 12 miesięcy: (1%)	103 (73,5%)	3 miesiące: (9,3%) 6 miesięcy: (4,2%) 12 miesięcy: (3%)	Ferrytyna: 95 (67,8%)	3 miesiące: 10,1% 6 miesięcy: 2,7% 12 miesięcy: 2%
Iliou i wsp. 2013 [59]	10 leczonych anakinrą (z 44 ogółem)	bd*	bd*	bd*	bd*	bd*	bd*
Sfriso i wsp. 2016 [60]	35 leczonych anakinrą (z 245 ogółem)	bd*	bd*	bd*	bd*	bd*	bd*

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Gorączka, n (%)		Wysypka, n (%)		Markery stanu zapalnego (ESR, CRP, ferrytyna, neutrofile) – pacjenci z przekroczeniem norm, n (%)	
		Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą
Fitzgerald i wsp. 2005 [63]	3 z niepowodzenie m DMARD (z 4 ogółem)	Brak dokładnych danych dla wszystkich pacjentów (każdy pacjent opisany indywidualnie, nie wszystkie parametry podane dla każdego z chorych w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą)					
Haraoui i wsp. 2004 [64]	3	Brak dokładnych danych dla wszystkich pacjentów (każdy pacjent opisany indywidualnie, nie wszystkie parametry podane dla każdego z chorych w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą)					
Priori i wsp. 2008 [65]	3	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Maria i wsp. 2014 [66]	4 leczonych anakinrą (z 8 ogółem)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67]	6 leczonych anakinrą (z ogółem 57)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Franchini i wsp. 2010 [68]	6 leczonych anakinrą (z ogółem 45)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Kotter i wsp. 2007 [99]	4	Brak dokładnych danych dla wszystkich pacjentów (każdy pacjent opisany indywidualnie, nie wszystkie parametry podane dla każdego z chorych w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą)				CRP: 4 (100%) ESR: 4 (100%)	CRP: 1 (25%) ESR: 0 (0%)
Vitale i wsp. 2016 [30]	78 z subpopulacji z AOSD leczonych anakinrą (z 475 ogółem)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARD - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)							
Giampietro i wsp. 2013 [69]	28	20 (71,4%)	4 (14,2%)	11 (39,3%)	2 (7,1%)	Liczba neutrofilów: 15 (53,5%)	Liczba neutrofilów: 14 (50%)
Riera i wsp. 2011 [70]	5 leczonych anakinrą (z 41 ogółem)	bd*	bd*	bd*	bd*	bd*	bd*
Naumann i wsp. 2010 [71]	8	8 (100%)	bd	7 (87,5%)	u wszystkich pacjentów znaczna poprawa	CRP: 8 (100%)^ ESR: 8 (100%) Ferrytyna: 7 (87,5%)	CRP: 1 (12,5%) ESR: 0 (0%) Ferrytyna: 1 (12,5%)
Giampietro i wsp. 2010 [72]	19	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Gorączka, n (%)		Wysypka, n (%)		Markery stanu zapalnego (ESR, CRP, ferrytyna, neutrofile) – pacjenci z przekroczeniem norm, n (%)	
		Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą
Lequerre i wsp. 2008 [29]	15	bd	bd	bd	bd	bd	bd

*brak wyodrębnienia wyników dla subpopulacji leczonej anakinrą; ^w publikacji referencyjnej nie przedstawiono normy poziomu ferrytyny; w ramach niniejszej analizy klinicznej przyjęto że jest to 10-200 µg/l u kobiet i 15-400 µg dla mężczyzn [wg. *Choroby wewnętrzne, tom II*. Andrzej Szczekliki (red.). Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2005, s. 1414-1415; w przypadku ESR: 3-15 mm/godz. dla kobiet i 1-10 dla mężczyzn [wg Henryk Bowski: *Podstawowe laboratoryjne badania hematologiczne*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1995, s. 186–192].

W badaniach, w których raportowano wartości parametrów ESR i CRP zarówno przed jak i w czasie leczenia, zaobserwowano, że oba markery stanu zapalnego uległy znacznemu, nawet kilkukrotnemu obniżeniu w wyniku terapii anakinrą, w tym w subpopulacji leczonej wcześniej GKS i DMARDs (Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62], Priori i wsp. 2008 [65], Kotter i wsp. 2007 [99]) czy GKS, DMARDs i lekami biologicznymi (Giampietro i wsp. 2013 [69], Lequerre i wsp. 2008 [29]).

Tabela 36. Zestawienie wyników dotyczących zmiany poziomu markerów stanu zapalnego (ESR, CRP) przed i po terapii anakinrą, z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z AOSD, po niepowodzeniu leczenia GKS i DMARDs lub GKS, DMARDs i lekami z programu lekowego B.33.

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	ESR, średnia (SD)		CRP, średnia (SD)	
		Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARDs - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)					
Vitale i wsp. 2019 [46]- [48]	141	bd	bd	bd	bd
Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]- [52]/Della Torre i wsp. 2013 [53]	20 (11 z przebiegiem układowym, 8 ze stawowym)	bd	bd	bd	bd
Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013- 2015 [54], [56]/Riancho- Zarrabeitia 2014 [55]	41	Mediana: 60,5 [IQR: 39-87] mm/godz.	1 miesiąc: Mediana: 18 [IQR: 10-44] mm/godz. 3 miesiące: Mediana: 15,5 [IQR: 7-31] mm/godz. 6 miesięcy: Mediana: 9,5 [IQR: 5,5-25] mm/godz. Mediana: 10,5 [IQR: 4,5-22] mm/godz.	Mediana: 8,9 [IQR: 4,4-14,9] mg/dl	1 miesiąc: Mediana: 1,1 [IQR: 0,2- 4,3] mg/dl 3 miesiące: Mediana: 0,7 [IQR: 0,1- 1,9] mg/dl 6 miesięcy: Mediana: 0,5 [IQR: 0,1- 1,8] mg/dl 12 miesięcy: Mediana: 0,5 [IQR: 0,1-3] mg/dl
Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]	140	bd	bd	bd	bd
Iliou i wsp. 2013 [59]	10 leczonych anakinrą (z 44 ogółem)	bd*	bd*	bd*	bd*
Sfriso i wsp. 2016 [60]	35 leczonych anakinrą (z 245 ogółem)	bd*	bd*	bd*	bd*
Ugurlu i wsp. 2018 [61]- [62]	14	59 (35) mm.godz.	33 (22) mm/godz.	64,38 (61,95) mg/l	34,3 (24,3) mg/l
Fitzgerald i wsp. 2005 [63]	3 z niepowodze niem DMARD (z 4 ogółem)	Brak dokładnych danych dla wszystkich pacjentów łącznie (każdy pacjent opisany indywidualnie, nie wszystkie parametry podane dla każdego z chorych w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą)			
Haraoui i wsp. 2004 [64]	3	bd	bd	bd	bd
Priori i wsp. 2008 [65]	3	31,3 mm/godz.	7 mm/godz.	14,3 mg/dl	2 mg/dl
Maria i wsp. 2014 [66]	4 leczonych anakinrą (z	bd	bd	bd	bd

Referencja	N w grupie leczonych anakinrą	ESR, średnia (SD)		CRP, średnia (SD)	
		Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą
	8 ogółem)				
Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67]	6 leczonych anakinrą (z ogółem 57)	bd	bd	bd	bd
Franchini i wsp. 2010 [68]	6 leczonych anakinrą (z ogółem 45)	bd	bd	bd	bd
Kotter i wsp. 2007 [99]	4	50,5 mm/godz.	4,75 mm/godz.	15,6 mg/dl	0,28 mg/dl
Vitale i wsp. 2016 [30]	78 z subpopulacji z AOSD leczonych anakinrą (z 475 ogółem)	bd	bd	bd	bd
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARD - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)					
Giampietro i wsp. 2013 [69]	28	57,9 (25,3) mm/godz.	14,6 (13,1) mm/godz.	82,9 (95,7) mg/dl	15,19 (15,9) mg/dl
Riera i wsp. 2011 [70]	5 leczonych anakinrą (z 41 ogółem)	bd*	bd*	bd*	bd*
Naumann i wsp. 2010 [71]	8	73,1 mm/godz.	bd	11,45 mg/dl	bd
Giampietro i wsp. 2010 [72]	19	bd	bd	bd	bd
Lequerre i wsp. 2008 [29]	15	74 (SD=33,5) mm/godz.	Na ostatniej wizycie: 22,1 (SD=24,6) mm/godz.	91,9 (SD=71,8) mg/l	16,6 (SD=20,6) mg/l

*brak wyodrębnienia danych dla subpopulacji leczonej anakinrą.

Nasilenie objawów stawowych

Skuteczność kliniczną anakinry pod względem redukcji objawów stawowych, wyrażonych jako liczba tkliwych i obrzękniętych stawów przed i w trakcie leczenia, oceniano zaledwie w 4 badaniach: Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Priori i wsp. 2008 [65], Giampietro i wsp. 2013 [69] oraz Lequerre i wsp. 2008 [29], których wyniki wskazują na znaczną poprawę w wyniku terapii analizowaną interwencją.

W subpopulacji pacjentów z AOSD opornych na leczenie GKS i DMARD/lekami immunosupresyjnymi:

- w badaniu Priori i wsp. 2008 [65] liczba tkliwych stawów obniżyła się z wyjściowo 14,7 do 2,3, a liczba obrzękniętych stawów ze średnio 8 do 0,3;
- w badaniu Vitale i wsp. 2019 [46]-[48]:
 - liczba tkliwych stawów obniżyła się w subpopulacji leczonej anakinrą w czasie <6 miesięcy od wystąpienia objawów AOSD z wyjściowo średnio 7,5 do 1,8 po 12 miesiącach terapii, a w subpopulacji leczonej anakinrą w czasie >6 miesięcy od wystąpienia objawów AOSD z wyjściowo 6,8 do 0,5 po 12 miesiącach terapii;

- o liczba obrzękniętych stawów obniżyła się w subpopulacji leczonej anakinrą w czasie <6 miesięcy od wystąpienia objawów AOSD z wyjściowo średnio 4,3 do 0,4 po 12 miesiącach terapii, a w subpopulacji leczonej anakinrą w czasie >6 miesięcy od wystąpienia objawów AOSD z wyjściowo 3,1 do 0,2 po 12 miesiącach terapii.

W subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARD/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi:

- liczba tkliwych stawów obniżyła się ze średnio 3,6 (Giampietro i wsp. 2013 [69]) – 8,5 (Lequerre i wsp. 2008 [29]) do 1,4 (Giampietro i wsp. 2013 [69]) – 1,5 (Lequerre i wsp. 2008 [29]);
- liczba obrzękniętych stawów obniżyła się ze średnio 4,2 (Giampietro i wsp. 2013 [69]) – 5,9 (Lequerre i wsp. 2008 [29]) do 0,9 (Lequerre i wsp. 2008 [29]) - 1,53 (Giampietro i wsp. 2013 [69]).

Tabela 37. Zestawienie wyników dotyczących średniej liczby tkliwych i obrzękniętych stawów przed i po terapii anakinrą, z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z AOSD, po niepowodzeniu leczenia GKS i DMARDs lub GKS, DMARDs i lekami z programu lekowego B.33.

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Tkliwe stawy, średnia (SD)		Obrzęknięte stawy, średnia (SD)	
		Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARDs - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)					
Vitale i wsp. 2019 [46]- [48]	141	6,6 (6,1) - populacja ogólna; 7,5 (6,6) – pacjenci stosujący anakinrę <6 miesięcy od wystąpienia objawów AOSD; 6,8 (5,9) - stosujący anakinrę >6 miesięcy od wystąpienia objawów AOSD	Bd w populacji ogólnej; Po 12 miesiącach: 1,8 (5,4) - pacjenci stosujący anakinrę <6 miesięcy od wystąpienia objawów AOSD; 0,5 (1,4) - pacjenci stosujący anakinrę >6 miesięcy od wystąpienia objawów AOSD	3,0 (4,2) – populacja ogólna; 3,4 (4,3) – pacjenci stosujący anakinrę <6 miesięcy od wystąpienia objawów AOSD; 3,1 (4,4) - stosujący anakinrę >6 miesięcy od wystąpienia objawów AOSD;	Bd w populacji ogólnej; Po 12 miesiącach: 0,4 (2,0) - pacjenci stosujący anakinrę <6 miesięcy od wystąpienia objawów AOSD; 0,2 (0,6) - pacjenci stosujący anakinrę >6 miesięcy od wystąpienia objawów AOSD
Cavalli i wsp. 2013- 2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53]	20 (11 z przebiegiem układowym, 8 ze stawowym)	bd	bd	bd	bd
Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho- Zarrabeitia 2014 [55]	41	bd	bd	bd	bd
Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]	140	bd	bd	bd	bd
Iliou i wsp. 2013 [59]	10 leczonych	bd*	bd*	bd*	bd*

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Tkliwe stawy, średnia (SD)		Obrzęknięte stawy, średnia (SD)	
		Przed terapią	Po terapii anakinrą	Przed terapią	Po terapii anakinrą
	anakinrą (z 44 ogółem)				
Sfriso i wsp. 2016 [60]	35 leczonych anakinrą (z 245 ogółem)	bd*	bd*	bd*	bd*
Fitzgerald i wsp. 2005 [63]	3 z niepowodzeniem DMARD (z 4 ogółem)	bd	bd	bd	bd
Haraoui i wsp. 2004 [64]	3	bd	bd	bd	bd
Priori i wsp. 2008 [65]	3	14,7	2,3	8	0,3
Maria i wsp. 2014 [66]	4 leczonych anakinrą (z 8 ogółem)	bd	bd	bd	bd
Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67]	6 leczonych anakinrą (z ogółem 57)	bd	bd	bd	bd
Franchini i wsp. 2010 [68]	6 leczonych anakinrą (z ogółem 45)	bd	bd	bd	bd
Kotter i wsp. 2007 [99]	4	bd	bd	bd	bd
Vitale i wsp. 2016 [30]	78 z subpopulacji z AOSD leczonych anakinrą (z 475 ogółem)	bd	bd	bd	bd
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARD - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)					
Giampietro i wsp. 2013 [69]	28	3,6 (3,2)	1,4 (2,9)	4,2 (4,5)	1,53 (4,1)
Riera i wsp. 2011 [70]	5 leczonych anakinrą (z 41 ogółem)	bd*	bd*	bd*	bd*
Naumann i wsp. 2010 [71]	8	bd	bd	bd	bd
Giampietro i wsp. 2010 [72]	19	bd	bd	bd	bd
Lequerre i wsp. 2008 [29]	15	8,5 (5,9)	1,5 (2,7)	5,9 (5,8)	0,9 (1,5)

*brak wyodrębnienia danych dla subpopulacji leczonej anakinrą.

Redukcja dawki stosowanych GKS

Glikokortykosteroidy (GKS) są często stosowane w leczeniu AOSD, niemniej jednak wywołują liczne działania niepożądane, w tym wzrost ryzyka infekcji, stąd ograniczenie ich stosowania stanowi istotny aspekt w ocenie skuteczności anakinry. Dane dotyczące redukcji dawki/zniesienia konieczności stosowania GKS w populacji pacjentów z AOSD leczonych anakinrą przedstawiono w 10 badaniach: Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], Naumann i wsp. 2010 [71], Haraoui i wsp. 2004 [64], Priori i wsp. 2008 [65], Kotter i wsp. 2007 [99], Lequerre i wsp. 2008 [29], Giampietro i wsp. 2010 [72].

Niemal wszyscy pacjenci w ww. badaniach wyjściowo stosowali wraz z anakinrą GKS (najczęściej prednizon); w wyniku terapii średnia dawka prednizonu mogła zostać obniżona:

- w subpopulacji pacjentów z AOSD opornych na leczenie GKS i DMARD/lekami immunosupresyjnymi:
 - blisko dwukrotnie w badaniu Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Priori i wsp. 2008 [65];
 - blisko trzykrotnie w badaniu Haraoui i wsp. 2004 [64];
 - blisko czterokrotnie w badaniu Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55];
 - blisko dziewięciokrotnie w badaniu Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58];
- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARD/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi:
 - blisko czterokrotnie w badaniu Lequerre i wsp. 2008 [29];
 - blisko dziewięciokrotnie w badaniu Naumann i wsp. 2010 [71].

Całkowite zaprzestanie stosowania GKS było możliwe:

- w subpopulacji pacjentów z AOSD opornych na leczenie GKS i DMARD/lekami immunosupresyjnymi nawet u 35% chorych w badaniu Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53];
- w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARD/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi: nawet u 18,2% osób w badaniu Lequerre i wsp. 2008 [29].

Tabela 38. Zestawienie wyników dotyczących stosowania GKS przed i po terapii anakinrą, z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z AOSD, po niepowodzeniu leczenia GKS i DMARDs lub GKS, DMARDs i lekami z programu lekowego B.33.

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Przed terapią	Po terapii	
			Redukcja dawki GKS	Przerwanie stosowania GKS
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARDs - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)				
Vitale i wsp. 2019 [46]-[48]	141	- w subpopulacji leczonej anakinrą po cDMARDs: 16,8 (15,1) mg GKS/dobę - w subpopulacji leczonej anakinrą po cDMARDs i lekach biologicznych: 8,1 (3,8) mg GKS/dobę	Po 12 miesiącach: - w subpopulacji leczonej anakinrą po cDMARDs: 13,8 (15,9) mg GKS/dobę - w subpopulacji leczonej anakinrą po cDMARDs i lekach biologicznych: 5,1 (4,5) mg GKS/dobę	bd
Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53]	20 (11 z przebiegiem układowym, 8 ze stawowym)	19 (95%) Prednizon 20 mg	8 pacjentów – redukcja dawki o 25% Prednizon 2,5 mg	7 (35%) pacjentów – przerwanie stosowania
Ortiz-Sanjuan i wsp.	41	Prednizon:	Po 12 miesiącach:	bd

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Przed terapią	Po terapii	
			Redukcja dawki GKS	Przerwanie stosowania GKS
2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55]		mediana 20 [IQR: 11,3-47,5] mg/dobę	Prednizon: mediana 5 [IQR: 0-10] mg/dobę	
Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]	140	Prednizon: 137 (97,8%); 77,6 (SD=186,3) mg	1 miesiąc: 86,4%, 8,8 (SD=11,2) mg 12 miesięcy: 55,6%	bd
Iliou i wsp. 2013 [59]	10 leczonych anakinrą (z 44 ogółem)	bd*	bd*	bd*
Sfriso i wsp. 2016 [60]	35 leczonych anakinrą (z 245 ogółem)	bd*	bd*	bd*
Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62]	14	100%; prednizon 37,3 mg/dobę	bd	bd
Fitzgerald i wsp. 2005 [63]	3 z niepowodzeniem DMARD (z 4 ogółem)	Brak dokładnych danych dla wszystkich pacjentów łącznie (każdy pacjent opisany indywidualnie, nie wszystkie parametry podane dla każdego z chorych w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą)		
Haraoui i wsp. 2004 [64]	3	Prednizon (100%); średnia ok. 30 mg/dobę (zakres: 20-40 mg)	2 (66,7%); prednizon z 30-35 mg/dobę do 9,5 mg/dobę	1 (33%)
Priori i wsp. 2008 [65]	3	Prednizon: 2 (67%) 25 mg/dobę	2 (67%); do średnio 10 mg/dobę	0 (0%)
Maria i wsp. 2014 [66]	4 leczonych anakinrą (z 8 ogółem)	bd	bd	bd
Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67]	6 leczonych anakinrą (z ogółem 57)	100%	bd	bd
Franchini i wsp. 2010 [68]	6 leczonych anakinrą (z ogółem 45)	Prednizon	bd	bd
Kotter i wsp. 2007 [99]	4	Co najmniej 2 (50%) jednocześnie z anakinrą; prednizon	Prednizon: 1 (25%)	Prednizon 1 (25%)
Vitale i wsp. 2016 [30]	78 z subpopulacji z AOSD leczonych anakinrą (z 475 ogółem)	bd	bd	bd
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARDs - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)				
Giampietro i wsp. 2013 [69]	28	Prednizon (lub ekwiwalent) 11 mg/dobę	bd	bd
Riera i wsp. 2011 [70]	5 leczonych anakinrą (z 41 ogółem)	bd*	bd*	bd*
Naumann i wsp. 2010 [71]	8	Prednizolon: 8 (100%); średnia 62 mg/dobę	8 (100%) Średnia: 6,5 mg/dobę	0 (0%)
Giampietro i wsp. 2010 [72]	19	100%	Nastąpiła redukcja dawki GKS (nie podano u ilu pacjentów i o ile mg)	bd
Lequerre i wsp. 2008 [29]	15	GKS: 26,8 (SD=20,1) mg/dobę	W ostatnim okresie obserwacji GKS: 8,6 (SD=7,6) mg/dobę	W ostatnim okresie obserwacji: 2/11 (18,2%)

*brak wyodrębnionych danych dla subpopulacji leczonej anakinrą.

Podsumowanie pozostałych danych z zakresu skuteczności klinicznej z badań o niższej wiarygodności:

- **u niektórych pacjentów możliwe było całkowite przerwanie terapii anakinrą z powodu długotrwałej remisji choroby:**
 - u 20 (14,2%) pacjentów w dużym badaniu obserwacyjnym Vitale i wsp. 2019 [46]-[48]; siedemnastu z 20 pacjentów, którzy przerwali terapię anakinrą z powodu długoterminowej remisji cierpiała z powodu aktywnej AOSD przez przynajmniej 12 miesięcy; pacjenci ci byli leczeni anakinrą przez średnio 35,6 (SD=35,4) miesiąca;
 - u 2 (10%) pacjentów w badaniu Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53];
 - u 3 (11%) pacjentów w badaniu Giampietro i wsp. 2013 [69];
 - 19 (13,6%) pacjentów w badaniu Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58];
- **korzystny efekt terapeutyczny anakinry (w tym ustąpienie objawów układowych, takich jak gorączka, wysypka, poprawa objawów stawowych, obniżenie markerów stanu zapalnego), widoczne było już w pierwszych dniach, od rozpoczęcia terapii Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], Giampietro i wsp. 2013 [69], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Naumann i wsp. 2010 [71], Fitzgerald i wsp. 2005 [63], Haraoui i wsp. 2004 [64];**
- **w dużym badaniu obserwacyjnym Vitale i wsp. 2019 efekt terapeutyczny anakinry utrzymywał się również w długim okresie obserwacji, a skumulowane ryzyko utraty skuteczności w czasie, wyniosło 3,4% w okresie pierwszych 12 miesięcy, 13,5% po 60 miesiącach i 17,5% po 120 miesiącach; wyniki kliniczne i terapeutyczne były zasadniczo niezależne od tego, jak wcześnie od rozpoznania AOSD rozpoczęto terapię anakinrą. Jednak szybszą skuteczność anakinry w zwalczaniu ogólnoustrojowego zapalenia i objawów stawowych obserwowano u pacjentów korzystających z tego leku wcześniej, po wystąpieniu objawów choroby;[46]-[48];**
- **nie zaobserwowano klinicznych i serologicznych różnic w odpowiedzi na leczenie, po stratyfikacji pacjentów w zależności od wieku, płci lub przebiegu choroby (dominujące cechy ogólnoustrojowe vs przewlekłe, stawowe), oraz rodzaju terapii stosowanej jednocześnie z anakinrą (monoterapia vs terapia skojarzona z DMARDs) czy stosowania wcześniej innej terapii biologicznej (tak vs nie) w badaniu Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58].**

Profil bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania anakinry w populacji pacjentów z AOSD, opornym na leczenie DMARDs przedstawiono we wszystkich badaniach, z wyjątkiem Iliou i wsp. 2013 [59], Sfriso i wsp. 2016 [60], Riera i wsp. 2011 [70] oraz Maria i wsp. 2014 [66].

W zależności od badania trwałe przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano w zakresie:

- od 0-9% pacjentów w badaniach Giampietro i wsp. 2013 [69], Haraoui i wsp. 2004 [64], Kotter i wsp. 2007 [99], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Giampietro i wsp. 2010 [72];
- od 10-20% pacjentów w badaniach Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], Lequerre i wsp. 2008 [29], Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62];
- >20% w badaniu Priori i wsp. 2008 [65].

W niektórych przypadkach, jak np. w badaniu Fitzgerald i wsp. 2005 [63] czy Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], przerwanie terapii anakinrą z powodu zdarzeń niepożądanych miało przejściowy charakter; po ustąpieniu zdarzenia niepożądanego terapia analizowaną interwencją była ponownie wdrażana z powodzeniem.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały:

- reakcje w miejscu podania anakinry, które stanowiły również najczęstszą przyczynę przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych;
- zmiany skórne (np. wysypka);
- infekcje, w tym reaktywacje wirusa półpaśca;
- leukopenia.

Do raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych należały reakcje w miejscu podania anakinry/reakcje skórne czy pojedyncze przypadki infekcji lub owrzodzeń kończyn dolnych.

W badaniu Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58] dwunastu (8,5%) pacjentów wykazywało objawy MAS przed rozpoczęciem terapii anakinrą. Po rozpoczęciu terapii odnotowano pięć przypadków MAS: jeden po 3 miesiącach (pacjent wyzdrowiał bez przerywania leczenia anakinrą), jeden po 6 miesiącach (pacjent całkowicie wyzdrowiał bez przerywania leczenia), 2 po 12 miesiącach (jeden pacjent wyzdrowiał i kontynuował leczenie anakinrą; drugi zmarł). Kolejny przypadek śmiertelnego MAS nastąpił po 16 miesiącach terapii i pacjent doznał zespołu rozsianego wykrzepiania - następnie został pomyślnie reanimowany po zatrzymaniu krążenia, jednakże nowy epizod MAS doprowadził do jego śmierci 30 miesięcy później, w trakcie leczenia anakinrą. Z kolei w badaniu Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62] odnotowano jeden zgon z niewyjaśnionych przyczyn w trakcie terapii anakinrą. W żadnym z wymienionych badań nie wskazano, aby zgony były bezpośrednio związane z zastosowaniem anakinry.

Tabela 39. Zestawienie wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa anakinry, z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z AOSD, po niepowodzeniu leczenia GKS i DMARDs lub GKS, DMARDs i lekami z programu lekowego B.33.

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Przerwanie terapii z powodu AE	Najważniejsze dane dot zdarzeń niepożądanych ogółem	Najważniejsze dane dot ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARDs - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)				
Vitale i wsp. 2019 [46]-[48]	141	25 (17,7%)	AE prowadzące najczęściej do przerwania terapii: reakcje w miejscu podania (>5% pacjentów): 10 (7,1%); uogólniona wysypka pokrzywkowa 6 (6,3%)	bd
Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53]	20 (11 z przebiegiem układowym, 8 ze stawowym)	Czasowe, z powodu wirusa opryszczki 2 (10%)	- reaktywacja wirusa półpaśca: 2 (10%); - reakcje w miejscu podania 2 (10%)	bd
Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55]	41	5 (12,2%)	- reakcje skórne: 8 (19,5%); - infekcje: 5 (12,2%); - leukopenia: 3 (7,3%); - miopatia i podniesienie poziomu enzymów mięśniowych: 1 (2,4%)	Poważne infekcje: 2 (4,9%)
Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]	140	24 (17,1%)	Ogółem: 47 (33,5%), w tym: - reakcje w miejscu podania: 28 (20%); - rozsiana wysypka: 12 (8,6%), - infekcje: 7 (5%)	Poważne reakcje w miejscu podania prowadzące do przerwania terapii: 18 (12,9%) MAS u 5 pacjentów, w tym 2 śmiertelne
Iliou i wsp. 2013 [59]	10 leczonych anakinrą (z 44 ogółem)	bd	bd	bd
Sfriso i wsp. 2016 [60]	35 leczonych anakinrą (z 245 ogółem)	bd	bd	bd
Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62]	14	2 (14,3%)	Pokrzywka	Poważne zapalenie płuc, zgon z niewyjaśnionych przyczyn
Fitzgerald i wsp. 2005 [63]	3 z niepowodzeniem DMARD (z 4 ogółem)	Czasowe wstrzymanie: 2 (66,7%)	W czasie terapii anakinrą: idiopatyczne nadciśnienie płucne 1 (33%), Objawy grypopodobne 1 (33%)	W czasie odstawienia anakinry u 1 pacjentki (33%); MAS z wodobrzuszem i wysiękiem osierdziowym – stan krytyczny – po wdrożeniu ponownym anakinry - poprawa
Haraoui i wsp. 2004 [64]	3	0 (0%)	bd	Umiarkowana do ciężkiej reakcja w miejscu wstrzyknięcia: 1 (33%)
Priori i wsp. 2008 [65]	3	1 (33,3%)	Rozlana wysypka twarzy kończyn i brzucha (prowadząca do przerwania terapii)	bd

Referencja	N w grupie leczonej anakinrą	Przerwanie terapii z powodu AE	Najważniejsze dane dot zdarzeń niepożądanych ogółem	Najważniejsze dane dot ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem
Maria i wsp. 2014 [66]	4 leczonych anakinrą (z 8 ogółem)	bd	bd	bd
Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67]	6 leczonych anakinrą (z ogółem 57)	0 (0%)	Notowano jedynie reakcje zapalne w miejscu podania	0 (0%)
Franchini i wsp. 2010 [68]	6 leczonych anakinrą (z ogółem 45)	bd	bd	bd
Kotter i wsp. 2007 [99]	4	0 (0%)	bd	Ciężki rumień w miejscu podania: 1 (25%)
Vitale i wsp. 2016 [30]	78 z subpopulacji z AOSD leczonych anakinrą (z 475 ogółem)	bd	bd	3 (3,8%), w tym 2 przypadki zapalenia płuc i 1 owrzodzenia kończyn dolnych
Pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARDs - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)				
Giampietro i wsp. 2013 [69]	28	Przerwanie z powodu wysypki w miejscu podania 2 (7%)	Wysypka w miejscu podania	Brak poważnych infekcji
Riera i wsp. 2011 [70]	5 leczonych anakinrą (z 41 ogółem)	bd*	bd*	bd*
Naumann i wsp. 2010 [71]	8	bd	rumień w miejscu wstrzyknięcia 2 (25%)	0%
Giampietro i wsp. 2010 [72]	19	1 (5,2%)	Najczęściej obserwowano reakcje w miejscu podania leku, nie obserwowano zwiększonego ryzyka infekcji.	-
Lequerre i wsp. 2008 [29]	15	2 (13,3%)	- wysypka skórna: 2 (13,3%), - przemijające bóle głowy: 2 (13%); - po 1 przypadku (6,7%): zapalenia oskrzeli, niepowikłanego zapalenia wątroby typu A, ospy wietrznej, infekcji skórnej, martwicy kości udowej, ból w miejscu wstrzyknięcia	bd

*brak wyodrębnienia danych w subpopulacji leczonej anakinrą.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ANAKINRY

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania anakinry (Kineret®) przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych (opracowaniach wtórnych) oraz w opracowaniach/badaniach pierwotnych niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej, w tym uwzględniających pacjentów stosujących analizowaną interwencję we wskazaniach innych niż wnioskowane.

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania anakinry przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada* (HC),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Ostatecznie, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono 9 referencji:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Kineret® [106],
- streszczenie oraz 3 pełne, najnowsze pełne raporty EPAR (Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) dla produktu leczniczego Kineret® [107], [108], [109],
- publiczne obwieszczenie dotyczące zwiększonego ryzyka ciężkich infekcji oraz neutropenii u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze Kineret® oraz Enbrel® [110],
- ulotkę dla pacjenta zatwierdzoną przez FDA - produkt leczniczy Kineret® [111],
- obwieszczenie dotyczące zwiększonego ryzyka ciężkich zakażeń oraz neutropenii u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze Kineret® oraz Enbrel® [112],
- komunikat dla fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący skarg związanych z produktem leczniczym Kineret® odnoszących się do obecności materiału stałego na powierzchni igieł [113],
- fragmenty zaleceń PRAC dotyczące nowej treści informacji o produkcie leczniczym Kineret® [114],
- raport Lareb dotyczący zdarzeń niepożądanych [115],
- raport dotyczący działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków biologicznych opracowany na zlecenie Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [116];
- zestawienie raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do Lareb oraz WHO [117].

Dodatowo przedstawiono wyniki badań pierwotnych:

- randomizowane badanie kliniczne Ilowite i wsp. 2009 [118]-[120] wraz z otwartą fazą run-in i fazą przedłużoną, przeprowadzone w populacji pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, leczonych wcześniej metotreksatem – z uwagi na brak wyodrębnienia wyników z zakresu bezpieczeństwa dla subpopulacji chorych z zapaleniem stawów o początku układowym;
- badanie Smith i wsp. 2018 [121]-[122] - opis 5 przypadków kobiet z chorobą Stilla (uMIZS lub AOSD), które w czasie ciąży stosowały anakinrę – z uwagi na to, że zgodnie z ChPL, Kineret® nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji, a ponadto w sposób niejednoznaczny opisano czy GKS/inne leki były stosowane przed czy jednocześnie z podawaniem anakinry.

Szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań i badań pierwotnych uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa anakinry zaprezentowano w rozdziale 14.6, natomiast podsumowanie zamieszczono w rozdziale 7.1.

7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA ANAKINRY

Publikacje uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa stanowiły zróżnicowaną grupę dokumentów odnoszących się do zastosowania anakinry w formie wstrzyknięcia podskórnego. W uwzględnionych publikacjach substancja ta stosowana była w monoterapii, jak również w skojarzeniu z preparatami należącymi do grupy DMARDs (metotreksat), GKS (azatiopryna, prednizon) lub innymi przeciwrheumatycznymi lekami biologicznymi (etanercept). Dokumenty te dotyczyły aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania anakinry zarówno w chorobie Still'a jak i innych wskazaniach tj. reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), noworodkowej zapalnej chorobie wieloukładowej (NOMID), przewlekłym niemowlęcym zespole neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA), okresowych zespołach zależnych od kriopiryny (CAPS), rodzinnej gorączce śródziemnomorskiej (FMF) czy wielostawowej postaci MIZS (wMIZS).

Niezależnie od dawki oraz wskazania, do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania anakinry należały zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania objawiające się zaczerwienieniem, bólem, zasinieniem oraz stanem zapalnym, które zwykle charakteryzowały się stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego. Tego typu reakcje występują zwykle w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia i ustępują w ciągu 4-6 tygodni. Jeżeli u pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzono odczynu w miejscu wstrzyknięcia, odczyn nie wystąpił w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, częstość jego występowania podczas dalszego leczenia była niewielka. Często raportowane były także infekcje i zarażenia pasożytnicze, jak również zaburzenia krwi i układu chłonnego [106], [117], [108], [116], [109]. Dodatkowo, jednymi z najczęściej zgłaszanych do Lareb/WHO zdarzeń były infekcje i zakażenia pasożytnicze (1398/5914 raportów), zranienia i zatrucia (1284/5914 raportów), nieprawidłowości związane ze skórą i tkanką podskórną (968/5914 raportów) oraz zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (679/5914 raportów) [115], [117]. Również bardzo często (>1/10 przypadków) zgłaszane były bóle głowy czy podwyższenie poziomu cholesterolu we krwi [107]. Do zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania anakinry należała także trombocytopenia, której występowanie u leczonych pacjentów zostało dodatkowo podkreślone w dokumencie dotyczącym zaleceń PRAC. Na etapie badań klinicznych obserwowana była jedynie jej łagodna postać (tj. liczba płytek > 75 x 10⁹/l), jednak po dopuszczeniu produktu leczniczego Kineret® do obrotu sporadycznie zgłaszano także przypadki ciężkiej trombocytopenii (tj. liczba płytek < 10 x 10⁹/l) [114]. Relatywnie rzadko raportowane były natomiast przypadki śmiertelnych zdarzeń niepożądanych. Podczas badań klinicznych wśród pacjentów nie odnotowano żadnego zgonu [107], [108]. Natomiast, spośród zgłoszeń wziętych pod uwagę w raporcie Lareb zidentyfikowano jedynie dwa takie przypadki. Należy jednak zwrócić uwagę, iż u pierwszego z pacjentów niemożliwe było jednoznaczne zidentyfikowanie czynnika wywołującego nadwrażliwość. W drugim przypadku z kolei, przyczyną zgonu były śmiertelne następstwa po zmianie tracheostomy,

niezbędnej z powodu opryszczkowego zapalenia płuc. Lareb podkreśla jednak, iż samo wystąpienie zdarzeń niepożądanych ze skutkiem śmiertelnym stanowi istotną przesłankę do dalszego, stałego monitorowania profilu bezpieczeństwa anakinry [115].

Najczęstszymi (częstość występowania $\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi obserwowanymi w populacji chorych z RZS podczas terapii anakinrą były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nasilenie choroby, infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy, nudności, biegunka, zapalenie zatok, ból stawów, objawy grypopodobne oraz ból brzucha [111]. Jednocześnie, ogólna częstość występowania ciężkich reakcji niepożądanych porównywalna była z grupą stosującą placebo i pozostawała stabilna w kolejnych latach leczenia. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, przyjmujących anakinrę częściej obserwowano jednakże ciężkie infekcje, jak również neutropenię [106].

Wśród pacjentów z CAPS, do najczęstszych (częstość występowania $> 10\%$) działań niepożądanych występujących podczas pierwszych 6 miesięcy terapii anakinrą należały: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, bóle głowy, wymioty, bóle stawów, gorączka oraz stany zapalne nosogardzieli [111]. Dodatkowo, w badaniu prowadzonym wśród chorych z CAPS leczonych anakinrą 11 z 24 zgłoszonych ciężkich zdarzeń niepożądanych okazało się być związanych z produktem Kineret®. Nie były one jednak powodem przerwania terapii [106].

Anakinra w leczeniu pacjentów z chorobą Still'a, w tym z postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów charakteryzuje się profilem bezpieczeństwa porównywalnym do obserwowanego w przypadku stosowania tej substancji w CAPS oraz RZS. Podobnie jak we wspomnianych przypadkach, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów z chorobą Still'a były reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Miały one jednak zwykle łagodny przebieg i były łatwe do opanowania. Anakinra stanowi więc preparat dobrze tolerowany, o akceptowalnym i znanym profilu bezpieczeństwa [106], [110]. Należy jednak zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów (ang. *macrophage activation syndrome*, MAS), znacząco wyższe u osób z chorobą Still'a, w porównaniu do odnotowywanego w populacjach chorych z RZS i CAPS [106], [107], [110]. Dodatkowo, jest ono relatywnie większe w populacji pediatrycznej, niż wśród dorosłych cierpiących na chorobę Still'a, choć częstość występowania w pełni rozwiniętej postaci MAS w obu przypadkach wynosi około 10-15%. Jednocześnie jednak, brak jest dowodów na bezpośredni związek zespołu aktywacji makrofagów z terapią anakinrą. Co więcej, substancja ta została wielokrotnie opisana jako skuteczny środek leczenia MAS. Pacjenci z chorobą Still'a poddawani terapii anakinrą charakteryzują się również wyższym od populacji ogólnej prawdopodobieństwem wystąpienia zaburzeń funkcji wątroby, w tym niezakaźnego zapalenia tego narządu. Należy jednakże wziąć pod uwagę fakt, iż symptomy uszkodzenia komórek wątrobowych są również częstymi objawami choroby Still'a, występującymi zarówno u dorosłych, jak i

w populacji pediatrycznej. Są one także powszechne u pacjentów z rozwijającym się MAS, w tym jego postacią subkliniczną [107]. Ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie terapii anakinrą, zakończone śmiercią chorego, raportowane były jedynie po dopuszczeniu produktu leczniczego Kineret® do obrotu i dotyczyły 28 pacjentów z chorobą Stilla. Jednocześnie jednak, ze względu na mnogość czynników występujących podczas leczenia, nie było możliwe jednoznaczne ustalenie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem anakinry oraz wspomnianymi zdarzeniami niepożądanymi. Ponadto, w porównaniu do populacji z innymi wskazaniami do stosowania anakinry, u pacjentów z chorobą Stilla relatywnie częściej występowały także nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, układu oddechowego, jak również zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Co również ważne, u osób cierpiących na to schorzenie relatywnie rzadziej niż wśród pacjentów z innymi wskazaniami odnotowywane były zdarzenia niepożądane takie jak: infekcje, zakażenia pasożytnicze, zaburzenia naczyniowe, mięśniowo-szkieletowe i dotyczące tkanki łącznej, nieprawidłowości układu nerwowego, serca, a także zdarzenia niepożądane związane z chorobami nowotworowymi, zabiegami i operacjami oraz zranieniami, zatruciami i komplikacjami zabiegów [107]. Wyniki długofalowego badania obserwacyjnego (anakinra stosowana przez średnio 17 miesięcy) przeprowadzonego w populacji 306 pacjentów z uMIZS nie wykazały żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa, a profil bezpieczeństwa preparatu Kineret® był zgodny z dotychczasowymi obserwacjami. Stosunek korzyści do ryzyka preparatu Kineret® (anakinra) pozostał więc niezmienny [109].

Należy także zwrócić uwagę, iż **w przypadku pacjentów dorosłych oraz populacji pediatrycznej z CAPS i chorobą Stilla profil bezpieczeństwa anakinry jest porównywalny.** Grupa dzieci i młodzieży z postacią wielostawową MIZS również charakteryzowała się podobnym profilem zdarzeń niepożądanych, jak obserwowany u dorosłych z RZS. Brak jest jednak danych wystarczających do jednoznacznej oceny tego aspektu [106]. Również w przypadku pacjentów pediatrycznych z MIZS o przebiegu układowym **typy ciężkich zdarzeń niepożądanych były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa tej substancji i analogiczne do odnotowywanych w populacji dorosłych z RZS** [107]. Szczególną ostrożność przy stosowaniu anakinry należy jednak zachować w populacji chorych w wieku podeszłym (>65 roku życia) z uwagi na charakterystyczną dla tej grupy, zwiększoną podatność na występowanie infekcji [111].

Bardzo ważnym aspektem związanym z bezpieczeństwem stosowania anakinry jest także interakcja tej substancji z antagonistami czynnika martwicy nowotworu (TNF- α). Wykazano bowiem, iż u pacjentów przyjmujących Kineret® w skojarzeniu z Enbrel®, zawierającym etanercept należący do antagonistów TNF, obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji oraz neutropenii [107], [110], [112], [115]. EMA podkreśla, iż jednoczesne podawanie produktu Enbrel® z produktem Kineret® nie

jest licencjonowanym zastosowaniem żadnego z nich. Ponadto, brak jest dodatkowych korzyści takiej terapii, w porównaniu z leczeniem wyłącznie jednym z wymienionych preparatów. W związku z tym, jednoczesne podawanie Kineret® i Enbrel® nie jest zalecane [110].

W kontekście analizy profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Kineret® należy także zwrócić uwagę na zgłaszaną w czerwcu 2015 roku obecność materiału stałego, widocznego na powierzchni igieł ampułkostrzykawek. Przyczyna wystąpienia tego zjawiska nie była znana, a substancja ta zidentyfikowana została jako anakinra. Jej obecność na powierzchni igieł nie była jednak związana z utratą sterylności produktu, ani też wystąpieniem dodatkowych zdarzeń niepożądanych [113].

Wyniki badania Iłowite i wsp. 2009 [118]-[120] przeprowadzonego w populacji pacjentów z młodzieńczym, reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym z aktywnymi objawami pomimo terapii metotreksatem, w którym uczestniczył niewielki odsetek pacjentów z młodzieńczym zapaleniem stawów o początku układowym, wskazują, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania anakinry należą reakcje w miejscu podania, epizody o charakterze infekcyjnym, ból głowy. Niemniej jednak, w porównaniu z placebo nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania, gorączki, bólu, biegunki, nudności, bólu brzucha, wymiotów, bólu stawów, kończyn, kaszlu, infekcji górnych dróg oddechowych, bólu gardła, wysypki. W odniesieniu do placebo stosowanie anakinry wiązało się jedynie ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia bólu głowy. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie terapii anakinrą należały do rzadkości (<5%); poza jednym przypadkiem nerczycy nie zostały one ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem.

Analiza 5 przypadków kobiet z uMIZS/AOSD, które stosowały anakinrę do III trymestru ciąży nie wykazała żadnych poważnych lub długofalowych komplikacji u potomstwa. Wszystkie ciąży zakończyły się urodzeniem żywego dziecka, niemniej jednak w dwóch przypadkach rozwinęło się małowodzie, które mogło być związane z nieorawidłowościami w pracy nerek płodu. Jedno z dzieci miało niską masę urodzeniową, która jednak unormowała się po 1 roku obserwacji [121]-[122].

Podsumowując, wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania anakinry w formie roztworu do wstrzykiwań u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg ze zdiagnozowaną chorobą Still'a, w tym postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz u dorosłych z chorobą Still'a, z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu GKS i/lub DMARDs **wskazują na akceptowany i dobrze poznany profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję leku. Dodatkowo, zarówno rodzaj, jak i częstość występowania zdarzeń niepożądanych są w tym schorzeniu porównywalne do występujących w subpopulacjach pacjentów z innymi wskazaniami do stosowania**

anakinry. Do najczęściej raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych zaliczane są reakcje w miejscu podania, cechujące się najczęściej łagodnym do umiarkowanego stopniem nasilenia. Tego typu reakcje występują zwykle w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia i ustępują w ciągu 4-6 tygodni. Należy jednak zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów, które jest znacząco wyższe u osób z chorobą Still'a, w porównaniu do odnotowywanego wśród chorych z RZS i CAPS, co dotyczy szczególnie populacji pediatrycznej. Jednocześnie jednak, brak jest dowodów na bezpośredni związek zespołu aktywacji makrofagów z terapią anakinrą. Niezbędne jest jednakże przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności zaleconych w ChPL Kineret®, informowanie pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych w czasie stosowania tego preparatu oraz uważne monitorowanie chorych, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 6 przeglądów systematycznych z meta-analizą - w tym:
 - 3 w populacji pacjentów z uMIZS (Otten i wsp., 2013 [86], Tarp i wsp. 2016 [81] opisany także w abstrakcie konferencyjnym [82] i wcześniejszej publikacji [83], Song i Lee 2021 [96]);
 - 3 w populacji pacjentów z AOSD (Ruscitti i wsp., 2017 [80], Hong i wsp., 2014 [85], Ruscitti i wsp. 2020 [93]);
- 19 przeglądów systematycznych bez metaanalizy - w tym:
 - 7 w populacji pacjentów z uMIZS (Gartlehner i wsp., 2008 [74], Swart i wsp., 2010 [76], Sönmez i wsp. 2018 [78], Boom i wsp., 2015 [84], Diamantopoulos i wsp., 2013 [87], Kuemmerle-Deschner i wsp., 2019 [88], Anink i wsp., 2012 [89]),
 - 5 w populacji pacjentów z AOSD (Ramos-Casals i wsp., 2008 [73], Junge i wsp. 2017 [79], Zhou i wsp., 2018 [90], Homood i wsp., 2014 [94], Giacomelli i wsp. 2021 [95]);
 - 4 w populacji pacjentów z uMIZS oraz AOSD (Kalliolias i wsp., 2008 [75], Moltó i Olive 2010 [77], Colafrancesco i wsp., 2019 [91], Vastert i wsp., 2019 [92]);
 - 2 opisy przypadków/serii przypadków z przeglądem literatury w populacji pacjentów z AOSD (Kötter i wsp., 2007 [99], Lenert i wsp., 2016 [100]),
 - 1 opis przypadków/serii przypadków z przeglądem literatury w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD (Aguiar i wsp. 2015 [98]);
- 1 opracowanie wtórne nie oparte na przeglądzie systematycznym: Raport *NHS England*, 2014 [97].

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 14.13, natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań wtórnych zaprezentowano w rozdziale 14.7.

8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W ramach niniejszej Analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach wtórnych, które dotyczyły zastosowania anakinry w leczeniu pacjentów dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg ze zdiagnozowaną chorobą Still'a, w tym postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz u dorosłych z chorobą Still'a, z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu GKS, GKS i DAMRDS,

GKS, DMARDS i lekami biologicznymi (w uMIZS) i GKS i DMARDS, GKS, DMARDS i lekami biologicznymi/tofacitinibem/baricitinibem (w AOSD).Postać układowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS)

Leki biologiczne stosowane w uMIZS, w tym anakinra, wykazały istotną przewagę nad placebo w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz pozwalały na jej całkowite lub częściowe uzyskanie u większości chorych [77], [81], [82], [83], [92]. Co więcej, terapia anakinrą wiązała się z wyższymi odsetkami odpowiedzi, niż stosowanie rilonaceptu i metotreksatu, tocilizumabu oraz kanakinumabu. Podczas faz przedłużonych analizowanych badań wskaźniki braku aktywności choroby wynosiły natomiast, kolejno, 57%, 31% i 31% dla tocilizumabu, kanakinumabu i anakinry [88], [96]. Stosowanie anakinry pozwalało także na uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie wśród chorych z uMiZS opornym na anty-TNF. Jednocześnie jednak, skojarzenie tych preparatów okazywało się skuteczne nawet u chorych, którzy nie odpowiadali na monoterapię anakinrą [75].

Leczenie anakinrą było szczególnie skuteczne w przypadku pacjentów z dominacją objawów układowych oraz mniejszym nasileniem symptomów stawowych i krótszym czasem trwania choroby. Objawy ustrojowe były generalnie dobrze kontrolowane, zarówno wśród osób wykazujących całkowitą, jak i częściową odpowiedź na terapię [75], [76], [81], [82], [83], [94]. Tocilizumab natomiast, wydawał się być najbardziej optymalnym wyborem w przypadku przewagi objawów stawowych [81], [82], [83]. Wyniki przeglądu systematycznego z meta-analizą sieciową [96] wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną (ocenianą na podstawie kryteriów ACRPedi30) oraz profil bezpieczeństwa anakinry, w porównaniu z tocilizumabem, w populacji pacjentów stosujących wcześniej inne terapie.

Terapia anakinrą okazała się skuteczna także w leczeniu I linii. W badaniu prospektywnym po 3 miesiącach odpowiedź na poziomie zmodyfikowanego ACRPedi90 lub brak aktywności choroby osiągnęło 85% pacjentów, przy czym 75% z chorych - podczas przyjmowania anakinry w monoterapii. U większości odpowiadających pacjentów (73%) leczenia można było zaprzestać w ciągu 1 roku, przy zachowaniu remisji. Jednak u około 33% pacjentów konieczna była terapia podtrzymująca. Dodatkowo, wcześniejsze rozpoczęcie leczenia omawianym preparatem wiązało się z jego lepszym wynikiem [94].

Zastosowanie anakinry pozwalało także na obniżenie przyjmowanej dawki GKS, co możliwe było, zależnie od badania, u 45-100% pacjentów [76], [94], a całkowite zaprzestanie stosowania GKS u 5-71% chorych [92]

W trakcie stosowania anakinry obserwowano również spadek poziomu markerów stanu zapalnego (ESR i CRP), przy czym obniżenie OB było bardziej znaczące u dzieci leczonych wysokimi dawkami anakinry [76].

Jednocześnie jednak, inne badania nie wykazały statystycznych różnic pomiędzy skutecznością anakinry i placebo lub też anakinry i innych leków biologicznych (tocilizumab i kanakinumab) [74], [89]. W jednym badaniu, tocilizumab okazał się również 2-3 razy bardziej skuteczny w osiągnięciu odpowiedzi na poziomie ACR30, niż anakinra [87]. Dlatego też, przy doborze leczenia reumatolog dziecięcy powinien uwzględniać również dane obserwacyjne, praktyczne bezpieczeństwo terapii i aspekty finansowe [86].

Terapia anakinrą może wiązać się również z wystąpieniem wtórnego braku odpowiedzi na leczenie (nawet w przypadku zwiększania dawki). Dotyczyło to ok. 20% chorych i następowało zwykle w pierwszych 6 miesiącach leczenia [76].

Profil bezpieczeństwa anakinry jest dobrze poznany [92]. Zdarzenia niepożądane zgłaszane podczas terapii anakinrą w uMIZS z reguły nie były ciężkie, a najczęściej (u nawet do 90% badanych) występowały ból i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zazwyczaj o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Reakcje tego typu pojawiają się zazwyczaj w ciągu pierwszych 2 tygodni terapii i ustępują zwykle wraz z czasem trwania terapii [76], [94], [92]. Należy jednak zwrócić uwagę, iż udokumentowane zostały także przypadki wystąpienia reakcji alergicznej, związane z ponownym zastosowaniem leku, po przerwaniu leczenia anakinrą [98].

Pod względem występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, anakinra cechowała się profilem bezpieczeństwa porównywalnym do innych leków biologicznych [81], [82], [83], [94]. Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszane były rzadko, a chorzy, po ich ustąpieniu, powracali zwykle, z pozytywnym skutkiem, do terapii anakinrą. W przypadku MAS, brak było przesłanek świadczących o jego większej częstości występowania wśród pacjentów leczonych anakinrą [76], [78], [92]. Jeżeli jednak, w powiązaniu z uMIZS, dochodziło do tego powikłania zastosowanie anakinry pozwalało na uzyskanie remisji choroby u niemal wszystkich pacjentów. Ustąpienie objawów MAS następowało w ciągu 24 godzin do 20 dni od podania pierwszej dawki anakinry [78]. Stosowanie omawianego preparatu skuteczne okazało się nawet w przypadku MAS związanego z uMIZS po niedostatecznej odpowiedzi na GKS, immunoglobulinę i cyklosporynę A. U wszystkich chorych osiągnięta została kliniczna remisja MAS, przy braku jakichkolwiek efektów ubocznych. Co więcej, podanie anakinry pozwoliło jednocześnie na skuteczną kontrolę uMIZS [84].

Choroba Stilla u dorosłych (AOSD)

W AOSD stosowanie anakinry w większości przypadków wiązało się ze skuteczną i szybką odpowiedzią na leczenie, także w przypadku przebiegu choroby opornego na standardową terapię oraz preparaty z grupy anty-TNF [75], [77], [79], [80], [85], [90], [99], [91], [95]. Jednocześnie jednak, skojarzenie anty-TNF i anakinry okazywało się skuteczne nawet u chorych, którzy nie odpowiadali na monoterapię

anakinrą [75]. Również w porównaniu z placebo oraz DMARDs podawanie anakinry wiązało się z istotnie wyższą szansą remisji choroby [85], [90].

Leczenie anakinrą okazało się skuteczne zarówno w przypadku objawów układowych, jak i stawowych, choć w drugim z nich uzyskanie poprawy trwało dłużej i ostateczny efekt osiągany był po 1-2 latach [79], [94]. Wysoka skuteczność leków biologicznych, w tym anakinry, szczególnie wśród chorych z dominacją symptomów ustrojowych, potwierdzona została także podczas stosowania tych preparatów w I linii leczenia [80].

Podawanie anakinry pozwalało również na obniżenie dawki GKS lub też całkowite zaprzestanie ich przyjmowania, co możliwe było u większości chorych [79], [85], [91], [92], [95]. Dotyczyło to także pacjentów z chorobą oporną na tradycyjną terapię, włącznie z przypadkami o przebiegu zagrażającym życiu [97], [99], [91]. Wyniki przeglądu systematycznego z meta-analizą wskazują, że stosowanie anakinry wiąże się z istotną statystycznie redukcją dawki GKS (średnia różnica=-22,4 mg/dobę [95% CI: -28,8; -16,1], $p<0,0001$) jak również istotną statystycznie redukcją odsetka pacjentów którzy zaprzestali stosowania GKS dzięki terapii anakinrą (wskaźnik przerwania terapii GKS=0,35; 95% CI: 0,28; 0,41; $p<0,0001$) [93].

W trakcie stosowania anakinry obserwowano również spadek poziomu markerów stanu zapalnego (OB. i CRP), jak również leukocytów, ferrytyny i enzymów wątrobowych oraz poprawę parametrów klinicznych (liczba zajętych stawów, limfadenopatie, gorączka), ogólnej oceny stanu zdrowia przez lekarza i jakości życia pacjentów [85], [97], [99]. Ponadto, poziomy IL-18 w surowicy krwi, dodatkowo do wspomnianych markerów stanu zapalnego, mogą być pomocne zarówno w ocenie aktywności choroby jak i odpowiedzi na leczenie [99].

Remisja choroby utrzymywała się po zaprzestaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki anakinry, choć u części pacjentów dochodziło też do jej nawrotu [79], [91].

Terapia anakinrą wykazywała także akceptowalny profil bezpieczeństwa, który jednak powinien zostać oceniony u większej liczby pacjentów [73], [85]. Zaobserwowane zdarzenia niepożądane obejmowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, infekcje, trombocytopenię, podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych łagodną leukopenię oraz miopatię i infekcje (dróg moczowych, zapalenie płuc, półpasiec, zapalenie oskrzeli, wątroby, hepatotoksyczność) [75], [97], [91], [94]. Należy jednak zwrócić uwagę, iż udokumentowane zostały także przypadki wystąpienia reakcji alergicznej, związane z ponownym zastosowaniem leku, po przerwaniu leczenia anakinrą [98].

Do odnotowanych w badaniach ciężkich zdarzeń niepożądanych należały z kolei MAS oraz poważne reakcje w miejscu wstrzyknięcia i infekcje [79], [97], [91], [94]. Należy jednak zwrócić uwagę, iż

wśród pacjentów z AOSD opornym na tradycyjną terapię to stosowanie tocilizumabu, wiązało się z podwyższonym ryzykiem MAS, nie występowało ono jednak podczas leczenia anakinrą [90]. Ponadto, dowiedziono także, iż w przypadku rozpoznania MAS w AOSD szybkie wdrożenie leczenia z wczesnym zastosowaniem anakinry, glikokortykoidów ogólnoustrojowych i cyklosporyny jako potrójnego schematu terapii może stanowić skuteczną strategię leczenia [100].

Także ogólny profil bezpieczeństwa anakinry zaobserwowany w postaci choroby odpornej na standardową terapię okazał się zgodny z generalnie oczekiwanym w AOSD [100].

Tylko w nielicznych badaniach udokumentowane zostało stosowanie anakinry podczas ciąży i karmienia piersią. Podawanie leków biologicznych, takich jak anakinra i infliximab może być jednak korzystne, szczególnie w początkowych fazach choroby, aby zapobiec późniejszym skutkom ubocznym stosowania wysokich dawek środków z grupy konwencjonalnych DMARDs i GKS [111]. Dodatkowo, pomimo ograniczonych danych anakinra wydaje się stosunkowo bezpieczna podczas ciąży, a większość dzieci rodzi się zdrowa. Ponadto, także potomstwo ojców przyjmujących omawiany preparat rodziło się zdrowe, bez wad wrodzonych oraz powikłań [94].

Podsumowując, wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej Analizy klinicznej, ponieważ opierają się na tych samych badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania anakinry w leczeniu pacjentów dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg ze zdiagnozowaną chorobą Stilla, w tym postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz u dorosłych z chorobą Stilla, z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu GKS, GKS i DMARDs, czy GKS, DMARDs i lekami biologicznymi.

9. DYSKUSJA

Choroba Stilla jest rzadkim ogólnoustrojowym schorzeniem zapalnym, charakteryzującym się szerokim spektrum objawów, w tym typową triadą: codzienną, gwałtowną gorączką, zapaleniem wielostawowym i wysypką skórą o kolorze łososiowym. Chorobie Stilla może towarzyszyć również limfadenopatia, hepato- i splenomegalia, zapalenie błon surowiczych (zapalenie opłucnej i zapalenie osierdza) oraz objawy laboratoryjne, takie jak wysokie wartości wskaźnika ESR, CRP, zwiększenie liczby płytek krwi, leukocytów i liczby granulocytów obojętnochłonnych. Choroba Stilla została po raz pierwszy scharakteryzowana u dzieci, podczas gdy postać ujawniająca się w wieku dorosłym została opisana dopiero w 1971 r., po rozpoznaniu stanu klinicznego u osób dorosłych z cechami klinicznymi i laboratoryjnymi podobnymi do obserwowanych u dzieci. **Choroba Stilla z początkiem w wieku dziecięcym jest obecnie nazywana układowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (uMIZS), podczas gdy postać z początkiem w wieku dorosłym jest znana jako choroba Stilla u dorosłych (AOSD). Pomimo, że uMIZS jak i AOSD są często traktowane jako osobne jednostki chorobowe, wzrasta świadomość, że stanowią jedno schorzenie.** Oprócz posiadania podobnego obrazu klinicznego, dowody naukowe sugerują, że uMIZS i AOSD są również porównywalne na poziomie molekularnym; pomimo, że patofizjologia choroby Stilla jest w dużej mierze nieznana, uważa się, że do kluczowych mediatorów stanu zapalnego w przebiegu uMIZS jak i AOSD należą interleukiny, w szczególności IL-1 β i IL-6 [91], [280], [279].

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest chorobą rzadką, o częstości 2,6-13,6/100 000 dzieci i chorobowości 64-113,4/100 000. Najczęściej dotyczy dzieci w wieku 1-6 lat, a do rzadkości należą zachorowania poniżej 6 miesiąca życia [280], [281], [282]. Dokładne statystyki dotyczące zapadalności na chorobę Stilla u osób dorosłych nie są znane. Szacuje się jednak, iż jej chorobowość wynosi 1,5/100 000-1000 000 przypadków [283], a liczba zachorowań na rok, to około 1,6/1000 000 osób dorosłych [284]. **Uwzględniając powyższe dane epidemiologiczne, zarówno układowa postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) jak również choroba Stilla u dorosłych (AOSD), kwalifikują się do grona chorób ultrazadkich (częstość ≤ 1 przypadku na 50 000 osób) [299], [300].**

Rokowanie w chorobie Stilla (zarówno uMIZS jak i AOSD) jest znacznie poważniejsze, niż w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów czy innych postaci MIZS. Poważne komplikacje, jak: zespół aktywacji makrofagów, tamponada serca, zespół Sjögrena, zapalenie nerek, neuropatia, amyloidoza, limfadenopatia, zapalenie serologiczne i aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie osierdza, opłucnej, mięśnia sercowego i wsierdza oraz niedokrwistość hemolityczna, zwiększają ryzyko zgonu [294], [295]. Poważne powikłanie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów stanowią także występujące w konsekwencji zmian

chorobowych nieprawidłowości wzrostu i rozwoju [296]. Szacuje się, że śmiertelność w przebiegu uMIZS wynosi 2-4% [295], a przeżywalność pięcioletnia w AOSD wynosi 90-95% [298].

Ponadto, choroba Stilla (uMIZS i AOSD), w zależności od jej przebiegu i wieku w momencie wystąpienia objawów może w różnym stopniu ograniczać poziom funkcjonalności pacjentów oraz negatywnie wpływać na jakość życia. W następstwie procesu zapalnego dochodzi do zniekształcenia obrysów stawów, upośledzenia ich ruchomości oraz szybko postępującego zaniku mięśni i uszkodzenia struktur kostnych, chrzęstnych, więzadeł, ścięgien, co z kolei może prowadzić do przykurczów w stawach, osłabienia lub zaniku mięśni, a w konsekwencji – niepełnosprawności [296]. Warto zwrócić uwagę, iż MIZS jest jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności o charakterze mięśniowo-szkieletowym u dzieci. Szacuje się, iż u 50-75% dzieci cierpiących na uMIZS, choroba ta przejdzie w przyszłości w przewlekłą i trwale aktywną postać zapalenia stawów. Ponadto, u około 50% tej grupy, będzie się to w efekcie wiązało z wystąpieniem niepełnosprawności o znacznym stopniu [297]. **Biorąc pod uwagę możliwe komplikacje oraz wysokie ryzyko niepełnosprawności, niezwykle ważna jest wczesna diagnoza choroby i wdrożenie skutecznej terapii.**

Rozpoznanie uMIZS i AOSD jest nadal trudne i często opiera się na wykluczeniu innych schorzeń [91], [280], [279]. W leczeniu choroby Stilla stosuje się kilka grup leków: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), glikortykosteroidy (GKS), leki przeciwreumatyczne, modyfikujące przebieg choroby (DMARDs)/leki immunosupresyjne a także leki biologiczne. Standardowe leczenie układowej postaci MIZS jak i AOSD zazwyczaj rozpoczynane jest od stosowania NPLZ, GKS lub DMARDs (najczęściej metotreksatu). Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub też w skojarzeniu, w celu uzyskania większej skuteczności. **Terapia biologiczna dostępna jest wobec pacjentów z aktywnością choroby, występującą pomimo wcześniejszego leczenia powyższymi lekami i obejmuje podawanie inhibitorów IL-1 (anakinry, kanakinumabu), IL-6 (tocilizumabu), lub inhibitorów TNF- α . Część wytycznych w leczeniu uMIZS rekomenduje zastawienie anakinry lub tocilizumabu już w ramach początkowego leczenia uMIZS [285]-[293].**

Aktualnie pacjenci cierpiący na uMIZS oraz AOSD w Polsce mają dostęp do terapii biologicznych w ramach programu lekowego B.33.: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”. Dostęp ten jest jednakże ograniczony do przypadków po niepowodzeniu terapii 2 DMARDs/lekami immunosupresyjnymi w populacji AOSD, a po niepowodzeniu GKS lub GKS i DMARD/lekiem immunosupresyjnym w populacji z uMIZS [310]. **Należy zaznaczyć, że wśród leków refundowanych w ramach ww programu nie znajduje się żaden inhibitor IL-1, co jest zmiennym brakiem, biorąc pod uwagę, że preparaty z tej grupy są rekomendowane przez wszystkie najnowsze wytyczne praktyki klinicznej [285]-[293]. Ponadto, w ramach programu lekowego B.33 nie jest finansowany żaden lek biologiczny w subpopulacji dzieci**

w wieku od 8 miesiąca do 2 roku życia. Bezpłatny dostęp do preparatów z grupy anty-IL-1, umożliwiający leczenie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej stanowi więc wysoce niezaspokojoną potrzebę pacjentów z analizowanej populacji, szczególnie pediatrycznej.

Celem niniejszej Analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kineret® (anakinra, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) w leczeniu choroby Stilla u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w tym:

- w postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS), z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania:
 - glikokortykosteroidów (GKS);
 - GKS i leku modyfikującego przebieg choroby (DMARD)/leku immunosupresyjnego;
 - GKS lub GKS i DMARD oraz: dwóch inhibitorów TNF- α i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane);
- w chorobie Stilla u dorosłych (AOSD; ang. *Adult-onset Still's Disease*) z niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) pomimo stosowania terapii:
 - GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych);
 - GKS i DMARDs oraz: dwoma inhibitorami TNF α , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem,

względem komparatorów, które stanowią:

- w subpopulacji z uMIZS:
 - od 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS: tocilizumab;
 - od 8 miesiąca do 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS lub GKS i DMARD: placebo¹³;
 - od 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS i DMARD/leku immunosupresyjnego: tocilizumab;
 - z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS lub GKS i DMARD/leku immunosupresyjnego oraz: dwóch inhibitorów TNF- α i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane) – placebo;
- w subpopulacji z AOSD:

¹³tocilizumab refundowany jest w populacji chorych w wieku co najmniej 2 lat; podczas gdy anakinrę można stosować już od 8 miesiąca życia (w przypadku niemowląt o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg). Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz charakterystyki produktów leczniczych dla poszczególnych DMARDs (metotreksatu, sulfasalazyny, leflunomidu itp.), są one przeciwwskazane do stosowania u dzieci poniżej 2 lub 3 roku życia stąd nie mogą stanowić komparatora w analizowanym wskazaniu [270]. W związku z brakiem alternatywnej opcji farmakologicznej dla anakinry w populacji pacjentów w wieku od 8 miesięcy do 2 lat, za odpowiedni komparator uznano placebo.

- o niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) stosowania pomimo stosowania terapii GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych): tocilizumab;
- o niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) stosowania pomimo stosowania terapii GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych) oraz: dwoma inhibitorami TNF α , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem: placebo.

Anakinra należy do leków biologicznych a jej mechanizm działania polega na neutralizacji aktywności biologicznej interleukiny-1 α (IL-1 α) oraz 1 β (IL-1 β), poprzez kompetycyjne hamowanie wiązania z receptorem interleukinowym typu I (IL-1RI) [106].

Anakinra po raz pierwszy uzyskała dopuszczenie do obrotu na terapii Unii Europejskiej w 2002 roku, do stosowania u osób dorosłych, w terapii skojarzonej z metotreksatem w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię metotreksatem [106]. Relatywnie niedawno, bo 22 lutego 2018 roku Kineret® dopuszczony został do obrotu do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu choroby Stilla, w tym postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS; ang. *systemic juvenile idiopathic arthritis*; SJIA) i choroby Stilla u dorosłych (ang. *Adult-Onset Stills Disease*), z czynnymi objawami układowymi wskazującymi na umiarkowaną lub znaczną aktywność choroby lub u pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) glikokortykosteroidami (GKS). **Należy zaznaczyć, że wskazanie wnioskowane w ramach niniejszej analizy zostało zawężone względem zarejestrowanego do pacjentów z uMIZS po niepowodzeniu GKS lub GKS i DMARD/leku immunosupresyjnego lub GKS, DMARD i leku (leków) biologicznego a w przypadku chorych z AOSD – po niepowodzeniu GKS i dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych lub: GKS, dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych i leków biologicznych/tofacitinibu/baricitinibu.**

Co ciekawe, pierwsze doniesienia o wysokiej skuteczności anakinry w leczeniu choroby Stilla pojawiły się kilkanaście lat przed jej oficjalną rejestracją w tym wskazaniu. Po raz pierwszy w 2004 roku opisano 2 przypadki pacjentów z poważną, oporną na leczenie uMIZS, u których osiągnięto doskonały efekt terapeutyczny w wyniku stosowania anakinry [126]. Obserwacje te potwierdziła mnogość badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, odnalezionych w trakcie przeszukania medycznych baz danych na potrzeby niniejszej analizy klinicznej. Co więcej, badania obserwacyjne, oprócz randomizowanych, w czasie procesu oceny anakinry przez EMA dostarczyły istotnych dowodów na jej skuteczność w leczeniu choroby Stilla

(uMIZS i AOSD) [107] jak również stanowiły podstawę wydania zaleceń dotyczących stosowania anakinry w terapii uMIZS w licznych wytycznych praktyki klinicznej [285]-[293].

W niniejszej analizie zidentyfikowano i uwzględniono łącznie:

- 3 randomizowane badania kliniczne, zawierające: bezpośrednie porównanie anakinry względem placebo w populacji z uMIZS- ANAJIS [1]-[2], bezpośrednie porównanie anakinry względem placebo w populacji z uMIZS i AOSD - NCT03265132 [31]-[35] i względem DMARDs w populacji z AOSD - NordicAOSD05 [36]-[39];
- 31 badań o niższej wiarygodności (obserwacyjnych), w tym:
 - w populacji z uMIZS:
 - badania prospektywne, jednoramienne: Klein i wsp. 2019 [19] (prawdopodobnie), Gomes i wsp. 2011 [22], Gattorno i wsp. 2008 [13], Pascual i wsp. 2005 [17],
 - badania retrospektywne, jednoramienne: Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9], Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12], Zeft i wsp. 2009 [20], Ohlsson i wsp. 2008 [21], Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7], Saccomanno i wsp. 2019 [14]/Tibaldi i wsp. 2018, [15], 2019 [16], Pardeo i wsp. 2021 [23], Giancane i wsp. 2020 [26],
 - badania dwuramienne: Atemnkeng i wsp. 2020 [24], Lainka i wsp. 2021 [25];
 - badania zawierające porównanie z tocilizumabem: Kearsley-Fleet i wsp. 2019 [27], Shenoi i wsp. 2017 [28];
 - badanie retrospektywne, w populacji pacjentów z różnymi schorzeniami, z wyodrębnionymi wynikami dla uMIZS: Miettunen i wsp. 2011 [18];
 - w populacji z uMIZS i AOSD: badania retrospektywne Lequerre i wsp. 2008 [29], Vitale i wsp. 2016 [30];
 - w populacji z AOSD:
 - badania dwuramienne, zawierające porównanie z tocilizumabem: Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41] i Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43], Vercruysse i wsp. 2019 [44], Farina i wsp. 2020 [45];
 - badania retrospektywne, jednoramienne: Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], Giampietro i wsp. 2013 [69], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], Iliou i wsp. 2013 [59], Sfriso i wsp. 2016 [60], Riera i wsp. 2011 [70], Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Franchini i wsp. 2010 [68], Giampietro i wsp. 2010 [72];
 - opisy serii przypadków: Naumann i wsp. 2010 [71], Fitzgerald i wsp. 2005 [63], Haraoui i wsp. 2004 [64], Priori i wsp. 2008 [65], Maria i wsp. 2014 [66], Kotter i wsp. 2007 [99] (jednocześnie przegląd systematyczny);
- 2 badania uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: RCT Ilowite i wsp. 2009 [118]-[120] (szczątkowe wyniki w podgrupie pacjentów z MIZS o układowym początku przedstawiono

również w zasadniczej części analizy) i opis przypadków Smith i wsp. [121]-[122]. Uwzględniono również badanie RCT o akronimie TENDER [3]-[5], którego wyniki wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego tocilizumabu z anakinrą w populacji z uMIZS.

Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego przeprowadzona z zastosowaniem narzędzia *Cochrane Collaboration* wykazała:

- niskie/niejasne ryzyko w przypadku badania ANAJIS [1]-[2];
- niskie/niejasne ryzyko w przypadku badania TENDER [3]-[5];
- niskie ryzyko w przypadku badania NCT03265132 [31]-[35];
- wysokie/niejasne ryzyko w przypadku badania NordicaOSD05 [36]-[39] (wynikające głównie z braku zaślepienia);
- niejasne ryzyko w przypadku badania Ilowite i wsp. 2009 [118]-[120].

Jakość badań wieloramiennych Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41] i Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43], Farina i wsp. 2020 [45] opublikowanych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych i badania Vitale i wsp. 2016 [30] została oceniona jako średnia w skali NOS, podobnie jak badania Atemnkeng i wsp. 2020 [24] i Shenoi i wsp. 2017 [28], natomiast badania Vercruysse i wsp. 2019 [44], Lainka i wsp. 2021 [25], Kearsley-Fleet i wsp. 2019 [27] jako wysoka. Z kolei jakość badań jednoramiennych w skali NICE wynosiła:

- 6 punktów w przypadku badań: Zeft i wsp. 2009 [20], Lequerre i wsp. 2008 [29], Franchini i wsp. 2010 [68], Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], Sfriso i wsp. 2016 [60], Giampietro i wsp. 2013 [69], Riera i wsp. 2011 [70], Giancane i wsp. 2020 [26],
- 5 punktów w przypadku badań: Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp. 2011, 2013 [10], [9], Klein i wsp. 2019 [19], Ohlsson i wsp. 2008 [21], Gomes i wsp. 2011 [22], Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12], Gattorno i wsp. 2008 [13], Saccomanno i wsp. 2019 [14]/ Tibaldi i wsp. 2018, [15], 2019 [16], Pascual i wsp. 2005 [17], Miettunen i wsp. 2011 [18], Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], Iliou i wsp. 2013 [59], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Giampietro i wsp. 2010 [72], Pardeo i wsp. 2021 [23];
- 4 punkty w przypadku badań: Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7], Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62], Maria i wsp. 2014 [66];

Pozostałe badania stanowiły opisy kilku przypadków, stąd też odstąpiono od ich oceny w skali NICE.

W proponowanym przez Podmiot odpowiedzialny zmodyfikowanym o zapisy dla anakinry programie lekowym B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” [309], populację docelową do terapii anakinrą stanowią:

- pacjenci od 8 miesiąca życia z masą ciała co najmniej 10 kg z rozpoznaniem:

- MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza albo
- MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę oraz metotreksatem w obowiązującej dawce (ewentualnie w postaci podskórnej), podawanym przez co najmniej 3 miesiące albo, w przypadku nietolerancji metotreksatu, innym lekiem modyfikującym przebieg choroby/lekiem immunosupresyjnym, podawanym w obowiązującej dawce przez co najmniej 3 miesiące albo
- pacjenci z MIZS o początku uogólnionym, poddani leczeniu co najmniej¹⁴:
 - dwoma inhibitorami TNF alfa oraz tocilizumabem lub
 - tocilizumabem, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane, ponieważ:
 - a) wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku lub
 - b) wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
 - c) stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS).
- chorobą Still'a u dorosłych (AOSD) z czynnymi objawami układowymi:
 - których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy stosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR, a także po niepowodzeniu terapii glikokortykosteroidami (GKS) albo

¹⁴ W praktyce w Polsce zgodnie z zapisami programu lekowego B.33 osoby te musiały wcześniej stosować z niepowodzeniem GKS lub GKS i DMARD.

- poddani leczeniu co najmniej dwoma inhibitorami TNF alfa oraz rytuksymabem oraz tofacytynibem oraz baricytynibem zastosowanymi zgodnie z kryteriami programu, u których ¹⁵:
 - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub
 - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
 - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie, lub u których zastosowanie w/w leków w programie jest przeciwwskazane.

W przypadku włączonych do analizy badań, uMIZS było stwierdzane na podstawie kryteriów:

- ILAR z 1997 roku lub nowszych, w przypadku badań: ANAJIS [1]-[2], TENDER [3]-[5], Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12], Zeff i wsp. 2009 [20], Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7], Saccomanno i wsp. 2019 [14]/ Tibaldi i wsp. 2018, [15], 2019 [16]; Lequerre i wsp. 2008 [29], NCT03265132 [31]-[35], Pardeo i wsp. 2021 [23], Lainka i wsp. 2021 [25], Giancane i wsp. 2020 [26] – **stąd reprezentatywność populacji chorych w tych publikacjach należy ocenić bardzo wysoko;**
- ACR w przypadku badania Pascual i wsp. 2005 [17] – **stąd reprezentatywność populacji populacji chorych w tej publikacji należy ocenić średnio;**

W badaniach: Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp. 2011, 2013 [10], [9], Klein i wsp. 2019 [19], Ohlsson i wsp. 2008 [21], Gomes i wsp. 2011 [22], Gattorno i wsp. 2008 [13], Miettunen i wsp. 2011 [18], Vitale i wsp. 2016 [30], Kearsley-Fleet i wsp. 2019 [27], Shenoi i wsp. 2017 [28] nie przedstawiono jednoznacznej informacji o kryteriach diagnozy uMIZS, **stąd reprezentatywność populacji chorych w tych publikacjach należy ocenić jako niejasną.**

W badaniach dedykowanych populacji z uMIZS uczestniczyli głównie chorzy od 2 roku życia; nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w populacji pacjentów od 8 miesiąca do 2 roku życia, o masie ciała co najmniej 10 kg, jednakże w badaniach:

- Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp. 2011, 2013 [10]-[9] uczestniczyli pacjenci od 1 do 17 roku życia;
- Zeff i wsp. 2009 [20] uczestniczyli pacjenci od 10 miesięcy (0,83 roku) do 16,5 roku życia;
- Gomes i wsp. 2011 [22] uczestniczył 1 pacjent w wieku około 10 miesięcy (0,83 roku);
- Gattorno i wsp. 2008 [13] uczestniczył 1 pacjent w wieku około 11 miesięcy (0,9 roku);
- Lainka i wsp. 2021 [25] uczestniczyli pacjenci od 0,5 do 17,5 lat;
- Giancane i wsp. 2020 [26] uczestniczyło 22 pacjentów poniżej 2 roku życia;
- NCT03265132 [31]-[35], uczestniczyli pacjenci od 1 roku życia (brak danych ilu).

¹⁵ W praktyce w Polsce zgodnie z zapisami programu lekowego B.33 osoby te musiały wcześniej stosować z niepowodzeniem GKS i co najmniej 2 DMARDs.

Niemniej jednak w badaniach tych wyniki przedstawiono zbiorczo dla ogólnej populacji pacjentów z uMIZS, tj. nie wyodrębniono wyników w subpopulacji chorych do 2 roku życia, **stąd reprezentatywność tej subpopulacji teoretycznie należy ocenić jako stosunkowo niską**. Przeprowadzenie badań w tak wąskiej subpopulacji pacjentów jest trudne ze względów etycznych oraz rzadkiego charakteru analizowanego wskazania. Jak wspomniano wcześniej, uMIZS najczęściej diagnozowane jest u dzieci w wieku 1-6 lat, a do rzadkości należą zachorowania poniżej 6 miesiąca życia [280], [281], [282], z czego wynika zapewne niska reprezentatywność subpopulacji od 8 miesiąca życia do 2 lat. Ponadto, subpopulacja ta została wydzielona w ramach niniejszej analizy sztucznie, tj. ze względu na zapisy obowiązujące w ramach programu lekowego B.33 dla komparatora (tocilizumabu), który to jest zarejestrowany i refundowany dopiero od 2 roku życia. Z kolei anakinra jest zarejestrowana w leczeniu choroby Stilla już od 8 miesiąca życia, a w ChPL Kineret [106] **subpopulacja pacjentów z uMIZS pomiędzy 8 miesiącem a 2 rokiem życia nie jest rozpatrywana oddzielnie jak również nie jest traktowana odmiennie od pozostałych chorych**.

W zidentyfikowanym badaniu RCT w populacji pacjentów z uMIZS, ANAJIS [1]-[2], oceniającym efekty stosowania anakinry względem placebo uczestniczyli chorzy z aktywnymi objawami układowymi definiowanymi jako związana z chorobą gorączka i/lub poziom CRP >20 mg/l i/lub ESR po 1 godzinie >20 i istotna ogólna aktywność choroby w momencie randomizacji definiowana jako spełnienie co najmniej 3 z wymienionych kryteriów: (1) ogólna ocena aktywności choroby wg lekarza $\geq 20/100$, (2) ogólna ocena aktywności choroby i samopoczucia wg pacjenta/rodzica $\geq 20/100$; (3) wynik w kwestionariuszu CHAQ $\geq 0,375/3$, (4) ≥ 2 stawów z aktywnym stanem zapalnym, (5) ≥ 2 stawów z nieodwracalnym ograniczeniem ruchomości, (6) ESR ≥ 30 , pomimo stosowania doustnego prednizonu lub prednizolonu w dawce $\geq 0,3$ mg/kg lub 10 mg/dobę (w zależności, która z dawek była niższa). Finalnie 79% zrekrutowanych chorych stosowało wcześniej również DMARDs (głównie metotreksat), a średnia ocena nasilenia choroby przez lekarza w skali VAS wynosiła około 60 mm, a średnia dzienna dawka stosowanych GKS 0,52 mg/kg/dobę w grupie badanej i 0,66 mg/kg/dobę w grupie kontrolnej. Zatem reprezentatywność populacji uwzględnionej w badaniu ANAJIS [1]-[2], **pomimo stosowania przed terapią anakinrą niższej dawki GKS, w stosunkowo wysokim stopniu odpowiada subpopulacji z uMIZS po niepowodzeniu GKS, wyodrębnionej w ramach proponowanego programu lekowego, natomiast w umiarkowanym stopniu subpopulacjom: z uMIZS po niepowodzeniu GKS i DMARDs/leku immunosupresyjnego czy GKS, DMARDs i leku biologicznego**.

Zidentyfikowane badania o niższej wiarygodności w populacji z uMIZS były stosunkowo zróżnicowane pod względem opisów stosowanych wcześniej terapii i ich ewentualnego niepowodzenia, stąd też podzielono je pod względem dotychczasowych terapii w sposób, najbardziej zbliżony do zdefiniowanego w niniejszej analizie klinicznej (podział ten stanowi pewne ograniczenie analizy):

- pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS – do tej grupy przydzielono badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji), ale nie stosowało wcześniej DMARDs (lub <50% stosowało wcześniej DMARDs): Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7], Vitale i wsp. 2016 [30]:
 - w badaniu Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7] u 56% pacjentów utrzymywała się aktywność choroby pomimo stosowania prednizonu w dawce 0,9 mg/kg, ponadto wszystkich pacjentów przed terapią anakinrą występowały objawy układowe: u 92% gorączka, u 76% wysypka oraz podwyższenie markerów stanu zapalnego (ESR: u 100%, CRP u 96%);
 - w badaniu Vitale i wsp. 2016 [30] u uwzględnionych pacjentów przez 71,6% poprzedzających cykli stosowano GKS, przy czym nie zaznaczono jednoznacznie, że u chorych występowała aktywność choroby pomimo takiej terapii, jak również nie podano u jakiego odsetka pacjentów występowały objawy układowe;
 - w badaniu Pardeo i wsp. 2021 [23] 76,8% pacjentów stosowało wcześniej GKS przy czym nie zaznaczono jednoznacznie, że u chorych występowała aktywność choroby pomimo takiej terapii, przy czym wyjściowo u 92,9% chorych występowała gorączka a u 80,4% wysypka, oraz wysoki wskaźnik ESR;

zatem ogólną reprezentatywność populacji ww badań należy ocenić jako umiarkowaną (dobrą w przypadku badania Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7] i średnią/niejaaną w przypadku badania Vitale i wsp. 2016 [30]);
- pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARDs - do tej grupy przydzielono badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50 pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji): Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp. 2011, 2013 [10]-[9], Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12], Gattorno i wsp. 2008 [13], Saccomanno i wsp. 2019 [14]/Tibaldi i wsp. 2018, [15], 2019 [16], Pascual i wsp. 2005 [17], Miettunen i wsp. 2011 [18], Kearsley-Fleet i wsp. 2019 [27] – w większości ww badań nie podano przez jak długi okres czasu i w jakich dawkach stosowano wcześniej GKS i DMARD, przy czym we wszystkich publikacjach zaznaczono, że wcześniejsze terapie stosowane były z niepowodzeniem/nadal utrzymywała się aktywność choroby:
 - w badaniu Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp. 2011, 2013 [10], [9] u 82,4% pacjentów występowała gorączka a średnia liczba stawów z aktywnym procesem chorobowym wynosiła 12,3
 - w badaniu Gattorno i wsp. 2008 [13] u 77,3% występowała gorączka a liczba stawów z aktywnym procesem chorobowym wynosiła 2-55
 - w badaniu Pascual i wsp. 2005 [17] u 77,8% chorych występowała gorączka;

- o w badaniu Saccomanno i wsp. 2019 [14]/Tibaldi i wsp. 2018, [15], 2019 [16] mediana liczby stawów z aktywnym pocięciem chorobowym wynosiła 3, ale nie podano informacji o jakimś odsetku występowała gorączka;
- o w badaniu Kearsley-Fleet i wsp. 2019 [27] Około 59% pacjentów miało objawy ogólnoustrojowe w momencie rozpoczęcia leczenia tocilizumabem lub anakinrą;

zatem ogólną reprezentatywność populacji z ww badań należy ocenić jako dobrą;

- pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS, DMARDs i leków z programu lekowego B.33¹⁶ - do tej grupy przydzielono badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50 pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej leki z programu lekowego B.33 (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji): Klein i wsp. 2019 [19], Zeft i wsp. 2009 [20], Ohlsson i wsp. 2008 [21], Gomes i wsp. 2011 [22], Lequerre i wsp. 2008 [29], Atemnkeng i wsp. 2020 [24], Laina i wsp. 2021 [25] – w badaniach tych większość pacjentów stosowała wcześniej oprócz GKS i DMARD także leki biologiczne (głównie inhibitory TNF – etanercept), przy czym w badaniach Klein i wsp. 2019 [19], Zeft i wsp., 2009 [20]¹⁷, Atemnkeng i wsp. 2020 [24], Laina i wsp. 2021 [25], Gomes i wsp., 2011 [22] nie podano informacji, o jakimś powódzie nie były kontynuowane wcześniejsze terapie. **Zatem uwzględniając wszystkie powyższe informacje, ogólnie można stwierdzić, że reprezentatywność populacji w badaniach Klein i wsp. 2019 [19], Atemnkeng i wsp. 2020 [24], Laina i wsp. 2021 [25] i Gomes i wsp. 2011 [22] średnia, a w pozostałych badaniach – dobra pod względem stosowanych wcześniej terapii.**

W badaniach NCT03265132 [31]-[35], Shenoi i wsp. 2017 [28] oraz Giancane i wsp. 2020 [26], opisanymi na wniosek AOTMiT nie podano danych na temat wcześniej stosowanych terapii, zatem ich reprezentatywność populacji oceniono na niejasną.

W przypadku włączonych do analizy badań, AOSD było stwierdzane na podstawie kryteriów:

- Yamaguchi i wsp. 1992 w przypadku badań: NordicAOSD05 [36]-[39], Lequerre i wsp. 2008 [29], Vercruysse i wsp. 2019 [44], Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], Giampietro i wsp. 2013 [69], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], Iliou i wsp. 2013 [59] (Yamaguchi 1992 lub Fautrel i wp. 2002 lub Cush i wsp. 1987), Sfriso i wsp. 2016 [60], Maria i wsp. 2014 [66], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Riera i wsp. 2011 [70], Naumann i wsp. 2010 [71], Giampietro i wsp. 2010 [72], Priori i wsp. 2008 [65], Kotter i wsp.

¹⁶ Inhibitorów TNF i tocilizumabu, bądź tocilizumabu; uwzględniono również badania, w których pacjenci stosowali wcześniej co najmniej jeden z wymienionych leków..

¹⁷ Z opisu badania pośrednio wynika, że u chorych utrzymywała się aktywność choroby.

2007 [99] - **stąd reprezentatywność populacji chorych w tych publikacjach należy ocenić bardzo wysoko.**

W badaniach: Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41], Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43], Farina i wsp. 2020 [45], Ugurlu i wsp., 2018 [61]-[62], Fitzgerald i wsp. 2005 [63], Haraoui i wsp. 2004 [64] nie przedstawiono informacji o kryteriach diagnozy AOSD, stąd **reprezentatywność populacji chorych w tych publikacjach należy ocenić jako niejasną.**

Jedyne randomizowane badanie zidentyfikowane w populacji pacjentów z AOSD, NordicAOSD05 [36]-[39], dotyczyło porównania anakinry z nieadekwatnym komparatorem, tj. DMARDs (metotreksat, azatiopryna lub leflunomid). Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu uczestniczyli pacjenci z chorobą Still'a o początku w wieku dorosłym, zdiagnozowaną na podstawie kryteriów Yamaguchi i wsp. 1992, u których wystąpiła oporność (tj. utrzymująca się aktywność choroby) na leczenie GKS w dawce odpowiadającej ≥ 10 mg prednizolonu lub jednocześnie GKS i DMARD [36]. Z uwagi na porównanie z nieadekwatnym komparatorem i fakt, że w badaniu uczestniczyli głównie pacjenci po niepowodzeniu GKS, **reprezentatywność populacji należy ocenić jako stosunkowo niską.**

W badaniach obserwacyjnych w populacji pacjentów z AOSD, zawierających porównanie anakinry z tocilizumabem:

- w badaniu Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41] przedstawiono informację, że u pacjentów nastąpiła oporność na konwencjonalne leki immunosupresyjne, przy czym nie sprecyzowano jednoznacznie jakie były to preparaty (ale podano średnią, stosowaną dawkę prednizonu [GKS] a mediana stosowanych wcześniej konwencjonalnych leków immunosupresyjnych wynosiła 1-2);
- w badaniu Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43] nie podano informacji o niepowodzeniu leczenia DMARDs/lekami immunosupresyjnymi, przy czym wszyscy pacjenci stosowali wcześniej GKS i DMARDs;
- w badaniu Vercruysse i wsp. 2019 [44] podano informacje o opornym charakterze AOSD - niepowodzeniu leczenia GKS i DMARDs lub konieczności redukcji lub zaprzestania stosowania GKS;
- w badaniu Farina i wsp. 2020 [45] - podano informacje o opornym charakterze AOSD - niepowodzeniu leczenia GKS i DMARDs

W ww badaniach nie podano szczegółów dotyczących liczby stosowanych wcześniej DMARDs, niemniej jednak w 3 badaniach przyczynami rozpoczęcia terapii anakinrą było niepowodzenie leczenia GKS i DMARDs, zatem ogólną reprezentatywność populacji oceniono jako dobrą.

Pozostałe zidentyfikowane badania obserwacyjne jednoramienne były stosunkowo zróżnicowane pod względem opisów stosowanych wcześniej terapii i ich ewentualnego niepowodzenia, stąd też

podzielono je pod względem dotychczasowych terapii w sposób, najbardziej zbliżony do zdefiniowanego w niniejszej analizie klinicznej:

- pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARDs/lekami immunosupresyjnymi - do tej grupy przydzielono badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50 pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji): Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], Iliou i wsp. 2013 [59], Sfriso i wsp. 2016 [60], Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62], Fitzgerald i wsp. 2005 [63], Haraoui i wsp. 2004 [64], Priori i wsp. 2008 [65], Maria i wsp. 2014 [66], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Franchini i wsp. 2010 [68], Kotter i wsp. 2007 [99], Vitale i wsp. 2018 [30] – jedynie w badaniu Vitale i wsp. 2019 [46]-[48] oraz Vitale i wsp. 2018 [30] nie odniesiono się do przyczyn przerwania terapii GKS i DMARDs; w pozostałych badaniach zaznaczono, że anakinrę stosowano z powodu nieskuteczności dotychczasowego leczenia (GKS i DMARDs), przy czym zazwyczaj nie podano liczby stosowanych wcześniej DMARDs – **zatem reprezentatywność populacji należy ocenić jako stosunkowo dobrą;**
- pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS, DMARDs i leków z programu lekowego B.33¹⁸ - do tej grupy przydzielono badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50 pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej leki z programu lekowego B.33 (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji): Giampietro i wsp. 2013 [69], Riera i wsp. 2011 [70], Naumann i wsp. 2010 [71], Giampietro i wsp. 2010 [72], Lequerre i wsp. 2008 [29] – we wszystkich badaniach oznaczono, że anakinrę stosowano z powodu nieskuteczności dotychczasowego leczenia tj. GKS, DMARDs i leków biologicznych, głównie etanerceptu należącego do inhibitorów TNF - **zatem reprezentatywność populacji należy ocenić jako stosunkowo dobrą.**

Zgodnie z ChPL Kineret® [106], zalecana dawka anakinry u pacjentów z chorobą Still'a o masie ciała 50 kg lub większej to 100 mg na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. U pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy podawać dawkę odpowiednią do masy ciała po dawce początkowej wynoszącej 1-2 mg/kg mc./dobę. Odpowiedź na leczenie należy ocenić po upływie 1 miesiąca. W przypadku utrzymywania się objawów układowych u dzieci można dostosować dawkę lub lekarz prowadzący powinien ponownie rozważyć dalsze leczenie produktem leczniczym Kineret®. U dzieci wykazujących niewystarczającą odpowiedź, dawkę można zwiększyć do maksymalnie 4 mg/kg mc./dobę.

¹⁸ Leków ze zmodyfikowanego programu lekowego B.33 po niepowodzeniu, których może być stosowana anakina w populacji z AOOS, tj. dwóch inhibitorów TNF oraz rytuksymabu oraz tofacytynibu oraz barycetynybu; uwzględniono również badania, w których pacjenci stosowali wcześniej co najmniej jeden z wymienionych leków.

W zidentyfikowanych badaniach dedykowanych populacji z uMIZS, anakinra stosowana była w zakresie dawek zgodnych z ChPL® Kineret [106], tj. 1-2 mg/kg/dobę, max. 100 mg/dobę (przez wszystkich lub przeważającą większość pacjentów), jedynie w badaniach Sag oraz wsp. 2018/2019 [11]-[12], Atemnkeng i wsp. 2020 [24], Lainka i wsp. 2021 [25], Giancane i wsp. 2020 [26], Kearsley-Fleet i wsp. 2019 [27], Shenoi i wsp. 2017 [28], Klein i wsp. 2019 [19] nie przedstawiono informacji o dawkowaniu analizowanej interwencji. W większości badań anakinra była stosowana jednocześnie z GKS lub DMARDs, co również jest zgodne z ChPL.

W badaniu RCT NCT03265132 [31]-[35] anakinrę stosowano w dawce 2 [n=2] lub 4 [n=4] mg/kg/dobę, z maksymalną dawką odpowiednio 100 lub 200 mg raz na dobę, podskórną, co jest ogólnie zgodne z ChPL Kineret [106], w którym u dzieci wykazujących niewystarczającą odpowiedź, dawkę można zwiększyć do maksymalnie 4 mg/kg/dobę.

Zatem ogólną reprezentatywność interwencji należy ocenić bardzo wysoko, za wyjątkiem badań Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12], Atemnkeng i wsp. 2020 [24], Lainka i wsp. 2021 [25], Giancane i wsp. 2020 [26], Kearsley-Fleet i wsp. 2019 [27], Shenoi i wsp. 2017 [28] oraz Klein i wsp. 2019 [19], w których jest ona niejasna.

Również w badaniach w populacji z AOSD anakinra stosowana była w zakresie dawek zgodnych z ChPL Kineret® [106], tj. 100 mg/dobę (przez wszystkich lub przeważającą większość pacjentów), jedynie w badaniu Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43] w dawce 100-200 mg a w badaniach Sfriso i wsp. 2016 [60], Maria i wsp. 2014 [66], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Vercruysse i wsp. 2019 [44], Farina i wsp. 2020 [45] oraz Riera i wsp. 2011 [70] nie przedstawiono informacji o dawkowaniu analizowanej interwencji, zatem ogólną reprezentatywność interwencji należy ocenić bardzo wysoko, za wyjątkiem badań Sfriso i wsp. 2016 [60], Maria i wsp. 2014 [66] oraz Riera i wsp. 2011 [70], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Vercruysse i wsp. 2019 [44], Farina i wsp. 2020 [45] w których jest ona niejasna, oraz badania Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43], w których reprezentatywność interwencji jest średnia.

W badaniu TENDER [3]-[5], wykorzystanym w porównaniu pośrednim tocilizumabu z anakinrą, w populacji z uMIZS, tocilizumab był stosowany w dawkowaniu zgodnym z ChPL RoActemra® [278], **stąd jego reprezentatywność można ocenić jako bardzo wysoką.**

W przypadku badania obserwacyjnego Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41] i Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43], przeprowadzonym w populacji pacjentów z AOSD tocilizumab był stosowany w dawce 8 mg/kg/co 4 tygodnie dożylnie (n=22), 8 mg/kg/co 2 tygodnie (n=10), 4 mg/kg/co 4 tygodnie (n=2), a w badaniu Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43] tocilizumab podawano w dawce 8 mg/kg - z uwagi na to, że AOSD nie jest wskazaniem zarejestrowanym w przypadku tocilizumabu, w

analizowanej populacji nie sprecyzowano jego dawkowania w ChPL RoActemra® [278], jednakże zastosowane w badaniu schematy leczenia mieszczą się w spektrum dawek zalecanych przy innych wskazaniach do stosowania tocilizumabu (tj. uMIZS czy reumatoidalnego zapalenia stawów), **zatem reprezentatywność interwencji należy ocenić stosunkowo wysoko w obu badaniach. Z kolei w badaniach Vercruysse i wsp. 2019 [44] Farina i wsp. 2020 [45], Kearsley-Fleet i wsp. 2019 [27], Shenoi i wsp. 2017 [28] nie przedstawiono danych na temat dawkowania tocilizumabu, zatem reprezentatywność interwencji w tych badaniach należy ocenić jako niejasną.**

Na podstawie powyższych informacji (reprezentatywności populacji i interwencji) można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest:

- **niejasne (trudne do jednoznacznego określenia) w subpopulacji pacjentów z uMIZS w wieku od 8 miesiąca do 2 roku życia;**
- **umiarkowane w populacji pacjentów z uMIZS, z aktywnością choroby pomimo leczenia GKS;**
- **stosunkowo wysokie w populacji pacjentów z uMIZS, z aktywnością choroby pomimo leczenia GKS i DMARD;**
- **stosunkowo wysokie w populacji pacjentów z uMIZS, z aktywnością choroby pomimo leczenia GKS, DMARD i z programu lekowego B.33;**
- **stosunkowo wysokie w populacji pacjentów z AOSD, z aktywnością choroby pomimo leczenia GKS i DMARDs;**
- **umiarkowane w populacji pacjentów z AOSD, z aktywnością choroby pomimo leczenia GKS, DMARDs i lekami biologicznymi/tofacitinibem/baricitinibem.**

Długość okresu obserwacji i leczenia w przypadku faz randomizowanych w badaniach ANAJIS [1]-[2], NordicAOSD05 [36]-[39], wynosiła odpowiednio 1 miesiąc i 24 tygodnie, a w badaniu Ilowite i wsp. 2009 [118]-[120], wykorzystanym głównie w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa - 16 tygodni. Zgodnie z ChPL Kineret® [106], ocenę skuteczności terapii anakinrą należy przeprowadzić po 1 miesiącu, zatem okres leczenia wynoszący co najmniej miesiąc wydaje się być niezbędnym minimum do wstępnej oceny odpowiedzi na leczenie. Niemniej jednak, w czasie terapii może wystąpić wtórna utrata odpowiedzi, stąd istotny aspekt stanowi analiza skuteczności i bezpieczeństwa w dłuższych okresach obserwacji, zatem w otwartych fazach przedłużonych badań ANAJIS [1]-[2] i Ilowite i wsp. 2009 [118]-[120], oceniano długofalowe efekty terapii anakinrą przez kolejne 11 i 12 miesięcy. W przypadku badań obserwacyjnych, okres leczenia/obserwacji wynosił nawet do 4 lat w przypadku badania Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9], 102 miesiące w badaniu Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53] czy do 7 lat w badaniu Iliou i wsp. 2013 [59], przy czym najczęściej był to średnio 1 rok (Gomes i wsp., 2011 [22], Pardeo i wsp. 2013-

2015 [6]-[7], Saccomanno i wsp., 2019 [14]/ Tibaldi i wsp., 2018, [15], 2019 [16], Lequerre i wsp. 2008 [29], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55]), a więc było on wstarczający do długofalowej oceny skuteczności.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej, skuteczność terapii anakinrą oceniano przy wykorzystaniu punktów końcowych, takich jak: wystąpienie choroby nieaktywnej klinicznie (ang. *clinically inactive disease*, CID), odpowiedź na leczenie (kryteria ACR Pedi), minimalna aktywność choroby (ang. *Minimal Disease Activity*, MDA), liczba stawów zajętych chorobą oraz z ograniczoną ruchomością, występowanie objawów układowych/systemowych, ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS, ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub pacjenta na 10-centymetrowej skali VAS, wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ), poziom CRP, ESR, poziom surowiczego amyloidu A (SAA), poziom ferrytyny w surowicy krwi, poziom ferrytyny glikozylowanej w surowicy krwi, konieczność stosowania dodatkowych leków w celu uzyskania remisji choroby/odpowiedzi na leczenie, a także oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem.

Poziomy CRP oraz ESR stanowią surogatowe punkty końcowe. Są one jednak ściśle związane z istotnymi klinicznie punktami końcowymi – ich wartości zawierające się w granicach normy należą do kryteriów świadczących o braku aktywności choroby [286]. Podobnie, poziom ferrytyny oraz jej frakcji glikozylowanej zawarte w surowicy krwi skorelowane są z aktywnością choroby Stilla. Zawartość ferrytyny w surowicy zmniejsza się bowiem znacząco w okresie remisji choroby [306].

W analizie profilu bezpieczeństwa brano pod uwagę przede wszystkim ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu oraz zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych. Wszystkie wymienione punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa pozwalają na właściwą ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Głównym punktem końcowym ocenianym w zidentyfikowanych badaniach była odpowiedź na leczenie, w tym całkowita odpowiedź na leczenie [remisja choroby] czy częściowa odpowiedź na leczenie [częściowa remisja]. W związku z tym, że nie ma obecnie jednoznacznie sformułowanej definicji odpowiedzi na leczenie w uMIZS jak i AOSD, co zapewne wynika z rzadkości występowania tej choroby w odniesieniu do innych form zapalenia stawów, kryteria stwierdzenia odpowiedzi na leczenie były bardzo zróżnicowane w poszczególnych badaniach. Ze względu na objawy choroby, w definicjach odpowiedzi na leczenie często łączy się kryteria odpowiedzi na leczenie dla innych form zapalenia stawów (np. ACR, ACRpedi) wraz z kryteriami związanymi z ustąpieniem objawów układowych, charakterystycznymi dla choroby Stilla.

W przypadku badania RCT ANAJIS [1]-[2], przeprowadzonego w populacji z uMIZS, odpowiedź na leczenie zdefiniowano zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi, tj. jako spełnienie jednocześnie warunków odpowiedzi na leczenie wg ACRpedi, ustąpienie gorączki i obniżenie o 50% względem wartości wyjściowych lub normalizacja zarówno stężenia białka CRP jak i wartości ESR. Po 1 miesiącu terapii anakinrą, w porównaniu z placebo, wykazano istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 30, 50 i 70, co świadczy o wysokiej skuteczności analizowanej interwencji zarówno w zakresie redukcji objawów układowych jak i stawowych, żaden z pacjentów nie uzyskał jednakże odpowiedzi na leczenie wg zmodyfikowanych kryteriów ACRpedi 100.

Również w badaniu RCT NCT03265132 [31]-[35], w którym uczestniczyli pacjenci z uMIZS (większość) i AOSD, pomimo nielicznej grupy zrekrutowanych chorych, wykazano istotną statystycznie przewagę anakinry nad placebo w zakresie prawdopodobieństwa/szansy na uzyskanie odpowiedzi na poziomie ACR30 (bez gorączki), ACR50, ACR70 oraz ACR90 a także w zakresie redukcji markerów stanu zapalnego. Niemniej jednak w badaniu tym nie podano informacji na temat wcześniej stosowanych terapii przez pacjentów.

W przypadku badań o niższej wiarygodności, tj. badań obserwacyjnych, odsetek pacjentów z jakąkolwiek odpowiedzią na leczenie był również bardzo wysoki. W subpopulacji pacjentów z uMIZS opornych na leczenie GKS, odsetek pacjentów z jakąkolwiek odpowiedzią na leczenie wahał się od 56% w badaniu Pardeo i wsp., 2013-2015 [6]- [7] do 96,5% w badaniu Vitale i wsp. 2016 [30]. Z kolei w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS i DMARDs/lekami immunosupresyjnymi jakąkolwiek odpowiedź na leczenie uzyskało 53% w badaniu Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9] do 100% w badaniu Pascual i wsp., 2005 [17], w tym całkowitą odpowiedź na leczenie od 38% w badaniu Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp. 2011, 2013 [10], [9] do 100% w badaniu Miettunen i wsp., 2011 [18]. Z kolei w subpopulacji pacjentów opornych na leczenie GKS, DMARD/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi od 75% w badaniach Gomes i wsp., 2011 [22], Lequerre i wsp. 2008 [29] do 85,7% w badaniu Ohlsson i wsp. 2008 [21]. Rozpatrując oddzielnie badania, w których włączano chorych od 10 miesiąca życia, odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił od 53% [8]-[10] do 77,3% [22]. Uzyskane wyniki wskazują więc na wysokie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w wyniku terapii anakinrą, niezależnie od liczby stosowanych wcześniej terapii.

Na uwagę zasługuje również fakt, że w badaniach obserwacyjnych, w porównaniu do badania RCT ANAJIS [1]-[2], większy odsetek pacjentów (od 30% [29] do nawet 87,7% [30]) uzyskał całkowitą odpowiedź na leczenie [remisję choroby], definiowaną najczęściej jako ustąpienie wszystkich objawów choroby i normalizację markerów stanu zapalnego.

Nie zidentyfikowano badań randomizowanych spełniających predefiniowane kryteria włączenia a porównujących bezpośrednio anakinrę względem tocilizumabu w subpopulacji pacjentów z uMIZS, w związku z czym przeprowadzono porównanie pośrednie, z wykorzystaniem badań ANAJIS [1]-[2] i TENDER [3]-[5]. Wspólny komparator stanowiło placebo. Wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy anakinrą a tocilizumabem, w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (zgodnie z definicją dla głównego punktu końcowego). Należy jednakże wziąć pod uwagę, że porównanie pośrednie z definicji cechuje się niższą wiarygodnością od porównania bezpośredniego; w przypadku badań ANAJIS [1]-[2] i TENDER [3]-[5] występowały różnice w długości okresu leczenia w fazie RCT (1 miesiąc vs 3 miesiące), a definicja odpowiedzi na leczenie w badaniu TENDER wydawała się być mniej restrykcyjna (tj. spełnienie kryteriów odpowiedzi na leczenie wg ACRpedi30+brak gorączki, jednakże nie wspomniano o jednoczesnej normalizacji markerów stanu zapalnego). Przy analizie odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem jedynie kryteriów ACRpedi30 wykazano przewagę tocilizumabu, jednakże należy zaznaczyć, że wszyscy pacjenci w badaniu TENDER stosowali tocilizumab wraz z metotreksatem, natomiast w badaniu ANAJIS nie stosowano DMARD wraz z anakinrą.

Uzyskane wyniki porównania pośredniego pokrywają się z wynikami porównań pośrednich przeprowadzonych w przeglądach systematycznych [86], [81], [87], [89], [96] w których również nie wykazano istotnych różnic w zakresie szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie (definiowanej dla głównego punktu końcowego) pomiędzy anakinrą a tocilizumabem.

Również wyniki zidentyfikowanego badania obserwacyjnego Kearsley-Fleet i wsp. 2019 [27], potwierdzają porównywalną skuteczność anakinry i tocilizumabu pod względem prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, redukcji objawów układowych, ogólnego nasilenia/aktywności choroby, liczby stawów objętych procesem chorobowym.

W jedynym zidentyfikowanym badaniu randomizowanym NordicAOSD05 [36]-[39], w którym oceniano efektywność anakinry względem DMARDs w populacji pacjentów z AOSD, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowaną interwencją a komparatorem, w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, co zapewne było konsekwencją niewielkiej liczby pacjentów uczestniczących w badaniu. W każdym z analizowanych punktów czasowych tj. po 4, 8 i 24 tygodniach widoczna była wyraźna tendencja na korzyść anakinry pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie (w poszczególnych punktach czasowych odpowiednio: 50% vs 30%, 58,3% vs 50%, 50% vs 20%). Ponadto wykazano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie domen jakości życia dotyczących zdrowia fizycznego w wyniku terapii anakinrą w porównaniu z DMARDs. Mimo, że badanie NordicAOSD05 [36]-[39] uwzględnia porównanie z nieadekwatnym komparatorem, to wskazuje, że anakinra jest co najmniej równie skuteczna (z trendem wskazującym przewagę analizowanej interwencji) jak leki (DMARDs) stosowane na wcześniejszych etapach terapii.

W badaniach obserwacyjnych o niższej wiarygodności odsetek pacjentów z jakąkolwiek odpowiedzią na leczenie wahał się od 50% [61]-[62] do nawet 100% [59], [70], [71], [63], [64], [65], [99]. Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie wahał się od 14,3% [57]-[58] do 78,20% [30], a więc był również bardzo wysoki. Co ciekawe, w badaniu Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], lepsze wyniki uzyskano w subpopulacji z AOSD z przebiegiem układowym (91,6% pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź) w porównaniu z subpopulacją z przebiegiem stawowym (37,5%).

W przypadku badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z AOSD, stosujących wcześniej konwencjonalne leki immunosupresyjne, w wyniku terapii zarówno anakinrą jak i tocilizumabem odnotowano szybką i długotrwałą poprawę wszystkich klinicznych i laboratoryjnych parametrów związanych z przebiegiem choroby [40]-[41]. Pomimo, że wyjściowo więcej pacjentów stosujących anakinrę miało gorączkę, w wyniku terapii nie zaobserwowano istotnych różnic względem tocilizumabu w zakresie odsetka pacjentów, u których ustąpiła gorączka, objawy stawowe, wysypka, powiększenie węzłów chłonnych/wisceromegalia, obniżenie średniej liczby leukocytów, poziomu ferrytyny czy wzrost stężenia hemoglobiny. Niemniej jednak stosowanie anakinry w porównaniu do tocilizumabu wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym obniżeniem poziomu białka CRP i wskaźnika ESR, przy czym średnie wartości obu parametrów po terapii mieściły się w granicach normy, zatem przewaga tocilizumabu nad anakinrą wydaje się być nieistotna klinicznie.

Z kolei w badaniu Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43], wykazano porównywalny odsetek pacjentów z całkowitą remisją choroby w wyniku terapii anakinrą i tocilizumabem (61% vs 63%); należy jednak zaznaczyć, że liczebność pacjentów w obu grupach była niska. Również w badaniu Vercruysse i wsp. 2019 [44] odpowiedź na leczenie anakinrą i tocilizumabem uzyskał podobny odsetek pacjentów – odpowiednio 86,7% i 82,4% chorych.

W chorobie Stilla, u pacjentów mogą występować takie objawy układowe jak gorączka, wysypka, powiększenie węzłów chłonnych, wątroby, śledziony, zapalenie gardła, opłucnej czy osierdzia. Terapia anakinrą zarówno w populacji pacjentów z uMIZS [17] jak i AOSD [69], [57]-[58], [54]-[56] spowodowała szybkie ustąpienie gorączki u zdecydowanej większości pacjentów, podobnie jak wysypki [69], [46]-[48], [57]-[58]. Po dłuższym czasie terapii obserwowano także obniżenie odsetka pacjentów z powiększeniem węzłów chłonnych, zapaleniem opłucnej, osierdzia, gardła [28], [69], [57]-[58].

Analiza powszechnie uznawanych markerów ogólnoustrojowego stanu zapalnego, wykazała, że w wyniku terapii anakinrą u pacjentów z chorobą Stilla (uMIZS i AOSD) dochodzi do znacznego obniżenia poziomu lub normalizacji białka CRP, wskaźnika ESR, liczby leukocytów [w tym neutrofilów] czy poziomu ferrytyny [1]-[2], [20], [21], [18], [29], [69], [54]-[56], [71], [99]. Terapia anakinrą powoduje również redukcję nasilenia objawów stawowych, w tym liczby stawów z aktywnym

procesem chorobowym (tkliwych, obrzękniętych czy z ograniczoną ruchomością) [20], [21], [29], [69], [65].

Korzystny efekt terapeutyczny anakinry (w tym ustąpienie objawów układowych, takich jak gorączka, wysypka, poprawa objawów stawowych, obniżenie markerów stanu zapalnego), widoczny był już w pierwszych dniach od rozpoczęcia terapii [49]-[53], [69], [54]-[56], [71], [63], [64] i jest możliwy do długotrwałego utrzymania. W dużym badaniu obserwacyjnym Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], w populacji z AOSD skumulowane ryzyko utraty skuteczności anakinry w czasie, wyniosło 3,4% w okresie pierwszych 12 miesięcy, 13,5% po 60 miesiącach i 17,5% po 120 miesiącach.

Ustąpienie objawów układowych jak i stawowych znajduje również odzwierciedlenie poprawie jakości życia pacjentów. W porównaniu z placebo, już po 1 miesiącu terapii, w populacji pacjentów z uMIZS odnotowano istotną redukcję nasilenia objawów choroby w ocenie lekarza, jak również trend w kierunku redukcji wpływu choroby na codzienne życie w kwestionariuszu CHAQ (redukcja względem placebo o 28%) [1]. Z kolei w badaniu obserwacyjnym Lequerre i wsp. 2008 [29], odnotowano istotną statystycznie poprawę w kwestionariuszu CHAQ w wyniku terapii anakinrą, w porównaniu do wartości wyjściowych.

Dodatkowym i bardzo istotnym atutem stosowania anakinry jest możliwość redukcji dawki przyjmowanych jednocześnie GKS, które są powszechnie stosowane w leczeniu różnych form zapalenia stawów, w tym uMIZS i AOSD, ze względu na ich właściwości przeciwzapalne i immunosupresyjne. Terapia tą grupą leków, zwłaszcza w przypadku stosowania ogólnoustrojowego i przez długi okres czasu wiąże się jednakże z licznymi działaniami niepożądanymi, które mogą mieć szczególnie poważne konsekwencje w przypadku populacji pediatrycznej. Do najważniejszych działań niepożądanych spowodowanych długotrwałym leczeniem GKS należy zwiększone ryzyko zakażeń/infekcji, zahamowanie wzrostu, obniżenie mineralizacji kości prowadzące do osteoporozy, supresja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Z kolei wczesne działania niepożądane związane ze stosowaniem GKS obejmują: zwiększone łaknienie, przyrost masy ciała czy niestrawność [318].

Zastosowanie anakinry pozwala na znaczną redukcję dawki stosowanych GKS, zarówno w populacji pacjentów z uMIZS [1]-[2], [6]-[7], [20], [21], [17], [18] jak i AOSD [29], [49]-[53], [54]-[56], [71], [64], [99] a w niektórych przypadkach wręcz całkowite odstawienie tych preparatów [6]-[7], [18] [17], [49]-[53], [64], [99], co znacznie zmniejsza obciążenie chorych stosowanym leczeniem.

Co ciekawe w badaniu Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58] przeprowadzonym w populacji pacjentów z AOSD, **nie zaobserwowano klinicznych i serologicznych różnic w odpowiedzi na leczenie, po stratyfikacji pacjentów w zależności od wieku, płci lub przebiegu choroby** (dominujące cechy ogólnoustrojowe vs przewlekłe, stawowe), oraz rodzaju jednocześnie stosowanej terapii z anakinrą

(monoterapia vs terapia skojarzona z DMARDs) czy **stosowania wcześniej innej terapii biologicznej** (tak vs nie).

Anakinra jest stosunkowo dobrze tolerowana przez pacjentów, a jej profil bezpieczeństwa jest dobrze poznany, zarówno w populacji pacjentów dorosłych jak i pediatrycznej (w tym u noworodków) ponieważ od wielu lat jest stosowana również w innych schorzeniach oprócz choroby Still'a, w tym RZS, noworodkowej zapalnej chorobie wieloukładowej (NOMID), przewlekłym niemowlęcym zespole neurologiczno-skróno-stawowym (CINCA) oraz okresowych zespołach zależnych od kriptiryny (CAPS). **Anakinra w leczeniu pacjentów z chorobą Still'a, charakteryzuje się profilem bezpieczeństwa porównywalnym do obserwowanego w przypadku stosowania tej substancji w CAPS oraz RZS.** Niezależnie od dawki oraz wskazania, do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania anakinry należały zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania objawiające się zaczerwienieniem, bólem, zasinieniem oraz stanem zapalnym, które zwykle charakteryzowały się stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego. Tego typu reakcje występują zwykle w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia i ustępują w ciągu 4-6 tygodni. Jeżeli u pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzono odczynu w miejscu wstrzyknięcia, odczyn nie wystąpił w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, częstość jego występowania podczas dalszego leczenia była niewielka. Często raportowane były także infekcje i zarażenia pasożytnicze, jak również zaburzenia krwi i układu chłonnego [106], [117]. Wyniki długofalowego badania obserwacyjnego (anakinra stosowana przez średnio 17 miesięcy) przeprowadzonego w populacji 306 pacjentów z uMIZS nie wykazały żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa, a profil bezpieczeństwa preparatu Kineret® był zgodny z dotychczasowymi obserwacjami. Stosunek korzyści do ryzyka preparatu Kineret® (anakinra) pozostał więc niezmienny [109].

W zidentyfikowanych badaniach obserwacyjnych, w czasie stosowania anakinry zarówno w populacji z uMIZS jak i AOSD, odnotowane najczęściej zdarzenia niepożądane pokrywały się z wymienionymi powyżej [6]-[7], [8]-[10], [20], [21], [22], [14]- [16], [17], [29], [40]- [41], [46]-[48], [49]-[53], [69], [54]- [56], [57]-[58], [71]. Notowane przypadki infekcji, oprócz zakażeń np. dróg oddechowych czy objawów grypopodobnych, obejmowały również uczynnienie utajonego wirusa opryszczki czy półpaśca. Są to stosunkowo typowe zdarzenia niepożądane u pacjentów poddanych terapii immunosupresyjnej, która obniża odporność organizmu. Ponadto w większości przypadków pacjenci jednocześnie z anakinrą stosowali inne leki, głównie GKS, które również w istotny sposób wpływają na supresję układu immunologicznego [318].

Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych raportowano, w większości badaniach w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD u kilku [22], [18], [29], [40]- [41], [69], [64], [99] do kilkunastu procent chorych [21], [14]- [16], [46]-[48], [54]- [56], [57]-[58], [61]-[62].

Wyniki badania Ilowite i wsp. 2009 [118]-[120] przeprowadzonego w populacji pacjentów z młodzieńczym, reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym z aktywnymi

objawami pomimo terapii metotreksatem, w którym uczestniczył niewielki odsetek pacjentów z młodzieńczym zapaleniem stawów o początku układowym, wskazują, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania anakinry należą reakcje w miejscu podania, epizody o charakterze infekcyjnym, ból głowy. Niemniej jednak, w porównaniu z placebo nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania, gorączki, bólu, biegunki, nudności, bólu brzucha, wymiotów, bólu stawów, kończyn, kaszlu, infekcji górnych dróg oddechowych, bólu gardła, wysypki. W odniesieniu do placebo stosowanie anakinry wiązało się jedynie ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia bólu głowy. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie terapii anakinrą należały do rzadkości (<5%); poza jednym przypadkiem nerczycy nie zostały one ocenione jako związane z zastosowanym leczeniem.

W badaniach obserwacyjnych, zarówno w populacji pacjentów z uMIZS jak i AOSD, ciężkie zdarzenia niepożądane należały do rzadkości - najczęściej był to MAS. Do objawów MAS należą gorączka, drgawki, niedociśnienie, plamica, zapalenie wątroby, powiększenie śledziony, a czasami także niewydolność wielonarządowa. W przypadku postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów zespół aktywacji makrofagów wystąpić może nawet u 30-40% pacjentów [319]. Jednocześnie jednak, brak jest dowodów na bezpośredni związek zespołu aktywacji makrofagów z terapią anakinrą. Co więcej, substancja ta została wielokrotnie opisana jako skuteczny środek leczenia MAS. W badaniu Miettunen i wsp., 2011 [18], przeprowadzonym w populacji 12 pacjentów z MAS (w tym 8 z uMIZS), wykazano szybką, następującą w ciągu kilku dni odpowiedź kliniczną w wyniku stosowania anakinry. Wszyscy pacjenci w pełni, w tym pięciu, którzy wymagali wcześniej opieki na oddziale intensywnej terapii, osiągnęli remisję MAS oraz doskonałą kontrolę podstawowej choroby reumatycznej. Nie stwierdzono żadnych zdarzeń niepożądanych następujących po podaniu anakinry.

Odnotowane pojedyncze przypadki zgonów w populacji pacjentów z chorobą Still'a leczonych anakinrą, ocenione były jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem bądź o niejasnym związku z prowadzoną terapią. W badaniu Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9] w populacji z uMIZS odnotowano 2 zgony wśród pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie, z powodu ostrego, bakteryjnego zapalenia opon mózgowych i niewydolności wielonarządowej po przebytych MAS. Dwa zgony z powodu MAS u pacjentów z AOSD raportowano w badaniu Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58] a jeden przypadek śmierci z niewyjaśnionych przyczyn w badaniu Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62]. Z kolwi w badaniu Vercruysse i wsp. 2019 [44] 1 pacjent stosujący anakinrę a następnie tocilizumab zmarł z uwagi na prawdopodobnie indukowane infekcją zaostrzenie AOSD.

Przeprowadzone porównanie pośrednie w populacji pacjentów z uMIZS wykazało, że stosowanie anakinry w porównaniu do tocilizumabu, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie

ryzyka przerwania badania z jakichkolwiek przyczyn jak również przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 1-3 miesięcy.

Tocilizumab, stanowiący komparator dla anakinry, można stosować w postaci wlewów dożylnych jak i w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych. Analizując profil bezpieczeństwa tocilizumabu na podstawie ChPL RoActemra® [278], podobnie jak w przypadku anakinry, do bardzo często lub często występujących działań niepożądanych w populacji z uMIZS należą infekcje, reakcje związane z infuzją, bóle głowy czy trombocytopenia.

Podsumowując, z względu na ciężki przebieg, w porównaniu do innych typów zapalenia stawów, wysokie ryzyko niepełnosprawności oraz niewielką częstość występowania, choroba Stilla (uMIZS i AOSD) należy do rzadkich schorzeń, których terapia powinna mieć priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych w Polsce. Anakinra jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej oraz dobrze poznanym w toku wieloletnich badań profilem bezpieczeństwa. Ze względu na wysoką efektywność wynikającą z działania na interleukinę-1, odgrywającą szczególną rolę w rozwoju uMIZS i AOSD, lek ten jest zalecany przez wszystkie najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z chorobą Stilla, w tym nawet od początkowych linii leczenia. Wyniki badań randomizowanych jak i licznych badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej na długo przed wydaniem oficjalnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu anakinry w chorobie Stilla, wskazują, że stosowanie analizowanej interwencji wiąże się z bardzo wysoką szansą na uzyskania odpowiedzi na leczenie, nawet w populacji chorych z ciężkim przebiegiem choroby, opornym na konwencjonalne terapie (GKS, DMARDs) jak również leki biologiczne. Przyjmowanie anakinry zarówno przez pacjentów z uMIZS jak i AOSD prowadzi do szybkiego (w ciągu kilku dni) ustąpienia objawów układowych, w tym gorączki, wysypki jak i normalizacji markerów stanu zapalnego czy redukcji objawów stawowych. U niektórych pacjentów, którzy osiągnęli długotrwałą remisję, jest możliwe całkowite odstawienie terapii anakinrą, bez nawrotów choroby. Ponadto dzięki zastosowaniu anakinry u części chorych możliwe jest obniżenie dawki lub wręcz zaprzestanie przyjmowania jednocześnie glikokortykosteroidów, które w trakcie stosowania mogą prowadzić do wystąpienia licznych działań niepożądanych, zwłaszcza w populacji pediatrycznej. Anakinra jest ogólnie stosunkowo dobrze tolerowana przez pacjentów, bez względu na wiek, a do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych należą reakcje w miejscu podania, zwiększone ryzyko infekcji, bóle głowy czy zaburzenia wytwarzania elementów morfotycznych krwi, najczęściej o łagodnym przebiegu. Ze względu na ogólnie wysokie ryzyko wystąpienia MAS u pacjentów z chorobą Stilla czy też powikłań kardiologicznych (zapalenie osierdzia) i hepatologicznych (hepato, splenomegalia), również w trakcie terapii anakinrą istotne

jest dokładne monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia tego typu zdarzeń. Pomimo, że odnaleziono nieliczne badania, w których uwzględniano pojedynczych chorych z uMIZS w wieku od 8 miesiąca do 2 roku życia, bez wyodrębnienia wyników dla tej podgrupy, należy zaznaczyć, że subpopulacja ta została wydzielona w ramach niniejszej analizy sztucznie, tj. ze względu na zapisy obowiązujące w ramach programu lekowego B.33 dla komparatora (tocilizumabu), który to jest zarejestrowany i refundowany dopiero od 2 roku życia. Z kolei anakinra jest zarejestrowana w leczeniu choroby Stilla już od 8 miesiąca życia, a w ChPL Kineret® subpopulacja pacjentów z uMIZS pomiędzy 8 miesiącem a 2 rokiem życia nie jest rozpatrywana oddzielnie jak również nie jest traktowana odmiennie od pozostałych chorych. Nie istnieją zatem przesłanki, świadczące o odmiennym efekcie terapeutycznym anakinry w tej subpopulacji.

Porównanie pośrednie z tocilizumabem w populacji pacjentów z uMIZS nie wykazało istotnych różnic względem anakinry, w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, jak również ryzyka utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki badań obserwacyjnych w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD również wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną anakinry i tocilizumabu.

Biorąc pod uwagę, że aktualnie w Polsce w ramach obowiązującego programu lekowego B.33, w ramach którego leczeni są lekami biologicznymi pacjenci z AOSD i uMIZS nie ma żadnego leku skierowanego przeciwko IL-1, a ponadto w subpopulacji chorych od 8 miesiąca do 2 roku życia nie jest finansowany żaden lek biologiczny, terapia anakinrą może stanowić odpowiedź na wysoce niezaspokojone potrzeby chorych z tej grupy. Należy ponadto zaznaczyć, że anakinra uzyskała pozytywną opinię prezesa AOTMiT w sprawie finansowania w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych [295], w populacji pacjentów z uMIZS opornym na leczenie konwencjonalne. Ze względów natury formalnej, związanych z finansowaniem leku w procedurze RTDL refundacja anakinry w ramach programu lekowego znacznie ułatwiłaby do niej dostęp dla szerszej populacji chorych w tym osób dorosłych, tak aby pacjenci ci mogli być leczeni zgodnie z międzynarodowymi standardami.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które stwierdzono w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- brak badań randomizowanych, zarówno w populacji z uMIZS jak i AOSD, porównujących bezpośrednie efekty działania anakinry z tocilizumabem;
- brak badań RCT porównujących efekty stosowania anakinry względem placebo w subpopulacji pacjentów z uMIZS w wieku od 8 miesięcy do 2 lat jak również badań RCT w populacji pacjentów po niepowodzeniu stosowania leków z programu lekowego B.33;
- zróżnicowane definicje odpowiedzi na leczenie w poszczególnych badaniach;
- znaczne zróżnicowanie kryteriów włączenia, okresów obserwacji, definicji ocenianych punktów końcowych (odpowiedzi na leczenie), stosowanego wcześniej leczenia, nasilenia objawów choroby, stosowanych jednocześnie z anakinrą terapii w badaniach obserwacyjnych utrudniające często jednoznaczne przypisanie zidentyfikowanych badań do subpopulacji pacjentów z chorobą Still'a wyodrębnionych w ramach wnioskowanych wskazań – niemniej jednak odzwierciedla to rzeczywiste zróżnicowanie populacji w ramach praktyki klinicznej oraz często indywidualne podejście do leczenia w różnych ośrodkach klinicznych;
- zdecydowaną większość badań uwzględnionych w analizie stanowiły badania obserwacyjne, co wynika z faktu, że choroba Still'a (uMIZS i AOSD) należy do rzadkich schorzeń a populacja pacjentów jest znacznie różnicowana pod względem przebiegu choroby jak i stosowanych wcześniej terapii, co znacznie utrudnia rekrutację pacjentów do badań eksperymentalnych.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Ograniczenia badań RCT dotyczących anakinry:

- badanie ANAJIS [1]-[2]:
 - stosunkowo krótki okres leczenia/obserwacji (1 miesiąc);
 - niewielka liczba pacjentów zrekrutowana do badania (po 12 chorych w grupie badanej i kontrolnej);
 - w przypadku pacjentów leczonych wcześniej DMARDs nie sprecyzowano, co było przyczyną zaprzestania ich stosowania;
 - przypadku punktów końcowych związanych bezpieczeństwem (tj. zdarzeń niepożądanych ogółem i poszczególnych), wyniki przedstawiono jako liczbę zdarzeń oraz liczbę zdarzeń w

przeliczeniu na pacjento-lata, a więc w sposób, który uniemożliwiał obliczenie parametrów RR/Peto OR;

- pacjenci z grupy badanej (leczonej anakinrą) byli wyjściowo dłużej leczeni GKS niż chorzy w grupie kontrolnej (stosującej placebo), przy czym jednocześnie w grupie kontrolnej więcej pacjentów stosowało wcześniej DMARDs;
- NordicAOSD05 [36]-[39]:
 - brak zaślepienia – badanie o charakterze otwartym;
 - niewielka liczba pacjentów zrekrutowana do badania (po 12 chorych w grupie badanej i 10 kontrolnej); pierwotnie planowano włączyć po 30 pacjentów do każdej z grup – nie podano powodu, z jakiego finalna liczba zrandomizowanych pacjentów była niższa;
 - szczątkowe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii;
 - brak danych na temat odsetka pacjentów leczonych wcześniej DMARDs oraz ewentualnych przyczyn zaprzestania takiej terapii;
- NCT03265132 [31]-[35]:
 - w badaniu nie podano informacji dotyczących odsetka pacjentów stosujących uprzednio terapię DMARDs i/lub GKS, **co uzasadnia jego wykluczenie z Analizy klinicznej, zostało ono jednak włączone do niniejszego opracowania ze względu na fakt, iż jego uwzględnienie zostało zasugerowane przez Analityków AOTMiT;**
 - badanie opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych oraz wyników dostępnych w rejestrze badań klinicznych;
 - badanie przedwcześnie przerwane ze względu na zbyt niską liczbę zrekrutowanych pacjentów;
 - żaden z pacjentów nie przyjmował glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych w momencie randomizacji, stąd też brak było możliwości oceny pierwotnie założonych punktów końcowych związanych z redukcją dawki/ odstawieniem leków z tej grupy;
 - niewielka liczebność grupy badanej i kontrolnej (po 6 chorych).

Ograniczenia porównania pośredniego anakinry z tocilizumabem w populacji pacjentów z uMIZS:

- różnice w długości fazy randomizowanej w badaniu ANAJIS [1]-[2] a TENDER [3]-[5] (odpowiednio 1 miesiąc vs 3 miesiące);
- różnice w definiowaniu aktywnej choroby, stanowiącej kryterium włączenia do badań ANAJIS [1]-[2] a TENDER [3]-[5]; niemniej jednak finalnie populacja pacjentów zrekrutowana do obu badań była zbliżona pod względem cech demograficznych jak i przebiegu choroby;
- pacjenci w badaniu ANAJIS [1]-[2] oprócz anakinry mogli jednocześnie stosować NLPZ i GKS, natomiast w badaniu TENDER [3]-[5] również DMARDs; finalnie chorzy uczestniczący w badaniu ANAJIS [1]-[2] stosowali wyższe dawki GKS bez jednoczesnego stosowania DMARDs, natomiast

pacjenci z badania TENDER [3]-[5] przyjmowali niższe dawki GKS ale jednocześnie ponad połowa z nich jednocześnie była leczona DMARDs;

- dysproporcje w zakresie liczby pacjentów uwzględnionych w obu badaniach: liczba wszystkich zrandomizowanych pacjentów w badaniu ANAJIS [1]-[2] (N=24) była znacznie niższa od liczby pacjentów zrekrutowanych do badania TENDER [3]-[5] (N=112); ponadto w badaniu ANAJIS randomizację do grupy badanej i kontrolnej przeprowadzono w stosunku 1:1 a w badaniu TENDER w stosunku 2:1;
- przeprowadzenie porównania pośredniego anakinry i tocilizumabu było niemożliwe z uwagi na:
 - odmienne definicje wielkości odpowiedzi na leczenie: zmodyfikowane kryteria ACRpedi 50, 70, 100 [1] vs ACRpedi 50, 70, 90 [3] w obu badaniach (z uwagi na zbieżne definicje porównanie pośrednie wykonano jedynie dla odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACRpedi30 + brak gorączki oraz ACRpedi 30);
 - w przypadku poszczególnych komponentów wchodzących w skład oceny odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACRpedi, ze względu na sposób raportowania wyników tj.: brak miar rozrzutu dla zmian względem wartości wyjściowych dla grup badanych i kontrolnych w badaniu ANAJIS [1] i TENDER [3] oraz brak miar rozrzutu dla zmian pomiędzy grupą badaną a kontrolną w badaniu ANAJIS dla podobnie zdefiniowanych punktów końcowych;
 - odmienny sposób raportowania wyników (np. w przypadku stężenia CRP: wartość stężenia CRP wyrażona w mg/l [1] vs odsetek pacjentów z przekroczeniem normy [3]);
 - w przypadku większości punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa, z uwagi na to, że były one wyrażone w obu badaniach jako liczba zdarzeń w przeliczeniu na pacjento-lata, a więc w sposób, który uniemożliwiał obliczenie parametrów RR/Peto OR;
- heterogeniczność wyników z zakresu skuteczności w grupie otrzymującej placebo pomiędzy badaniami ANAJIS [1]-[2] i TENDER [3]-[5], np. w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACRpedi 30 czy ACRpedi 30 z jednoczesnym brakiem gorączki.

Ograniczenia badań nRCT zawierających porównanie z tocilizumabem:

- badania opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych: Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41], Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43], Farina i wsp. 2020 [45], Sheno i wsp. 2017 [28];
- badania retrospektywne: Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43], Vercruysse i wsp. 2019 [44];
- brak danych na temat rodzaju stosowanych wcześniej DMARDs i ich dawkowania: Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia [41], Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43], Vercruysse i wsp. 2019 [44], Farina i wsp. 2020 [45];
- celem badania było porównanie inhibitorów TNF względem innych leków (anakinry, tocilizumabu), stąd wyniki porównania anakinry względem tocilizumabu przedstawiono jedynie dla jednego punktu końcowego z zakresu skuteczności, bez wyodrębnienia, u których pacjentów leki te były

stosowane jako I czy kolejna linia leczenia biologicznego; charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona zbiorczo dla anakinry i tocilizumabu - Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43];

- brak danych na temat sponsora: Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41], Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43], Shenoi i wsp., 2017 [28];
- charakterystyka wyjściowa pacjentów podana dla populacji ogólnej, brak oddzielnych danych w grupie leczonej anakinrą i tocilizumabem; 5 osób stosowało anakinrę i tocilizumab po sobie, brak danych na temat dawkowania analizowanej interwencji oraz komparatora, brak dokładnych danych na temat okresu leczenia i obserwacji, brak dokładnych danych jakie DMARDs pacjenci stosowali wcześniej - występują rozbieżności/niejasności odnośnie stosowania wcześniej GKS i DMARDs (podano, że wszyscy chorzy mieli przewlekły, oporny charakter AOSD i stosowali wcześniej GKS i DMARDs, przy czym jednocześnie w tekście podano informacje, że niektórzy pacjenci stosowali anakinrę czy tocilizumab w pierwszej linii leczenia), brak oceny bezpieczeństwa - Vercruysse i wsp. 2019 [44];
- brak danych na temat dawkowania analizowanej interwencji i komparatora - Farina i wsp. 2020 [45], Kearsley-Fleet i wsp. 2019 [27], Shenoi i wsp. 2017 [28];
- brak danych na temat stosowanych wcześniej terapii, w tym GKS i/ lub DMARDs: Shenoi i wsp. 2017 [28],
- brak charakterystyki wyjściowej pacjentów: Shenoi i wsp. 2017 [28].

Ograniczenia badań o niższej wiarygodności w populacji pacjentów z uMIZS:

- badania jednoramienne: Gattorno i wsp. 2011 [8], Naselli i wsp. 2011, 2013 [10], [9], Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12], Klein i wsp. 2019 [19], Zeff i wsp. 2009 [20], Ohlsson i wsp. 2008 [21], Gomes i wsp. 2011 [22], Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7], Gattorno i wsp. 2008 [13], Saccomanno i wsp. 2019 [14]/Tibaldi i wsp. 2018, [15], 2019 [16], Miettunen i wsp. 2011 [18], Pardeo i wsp. 2021 [23], Giancane i wsp. 2020 [26];
- badania retrospektywne: Gattorno i wsp. 2011 [8], Naselli i wsp. 2011, 2013 [10], [9], Sag i wsp. 2018-2019 [11]-[12], Zeff i wsp. 2009 [20], Ohlsson i wsp. 2008 [21], Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7], Saccomanno i wsp. 2019 [14]/Tibaldi i wsp. 2018, [15], 2019 [16], Miettunen i wsp. 2011 [18], Pardeo i wsp. 2021 [23], Lainka i wsp. 2021 [25], Giancane i wsp. 2020 [26];
- badania jednośrodkowe: Gattorno i wsp. 2011 [8], Naselli i wsp. 2011, 2013 [10], [9], Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12], Gomes i wsp. 2011 [22], Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7], Gattorno i wsp. 2008 [13], Saccomanno i wsp. 2019 [14], Pascual i wsp. 2005 [17], Pardeo i wsp. 2021 [23];
- badania opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego: Klein i wsp. 2019 [19], Gomes i wsp. 2011 [22], Gattorno i wsp. 2011 [8]/Naselli i wsp. 2011, 2013 [10], [9]; Ohlsson i wsp. 2008 [21] (list), Giancane i wsp. 2020 [26];
- brak jednoznacznego sformułowania w badaniu, że pacjenci stosowali anakinrę w wyniku niepowodzenia/oporności na terapię/utrzymującej się aktywności choroby pomimo terapii GKS

- i/lub DMARDs: Klein i wsp. 2019 [19], Zeft i wsp. 2009 [20], Gomes i wsp. 2011 [22], Atemnkeng i wsp. 2020 [24], Lainka i wsp. 2021 [25], Giancane i wsp. 2020 [26],
- brak danych na temat dawkowania anakinry: Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12], Klein i wsp. 2019 [19], Atemnkeng i wsp. 2020 [24], Lainka i wsp. 2021 [25], Giancane i wsp. 2020 [26],
 - brak danych na temat rodzaju stosowanych wcześniej GKS i/lub DMARDs: Gattorno i wsp. 2011 [8], Naselli i wsp. 2011, 2013 [10], [9] (DMARDs), Sag i wsp. 2018 [11], Klein i wsp. 2019 [19] (GKS), Pardeo i wsp. 2021 [23] (GKS), Atemnkeng i wsp. 2020 [24],
 - brak danych na temat dawkowania stosowanych wcześniej GKS i/lub DMARDs: Gattorno i wsp. 2011 [8]/ Naselli i wsp. 2011, 2013 [10], [9] (DMARDs), Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12], Klein i wsp. 2019 [19] (DMARDs), Zeft i wsp. 2009 [20] (DMARDs), Ohlsson i wsp. 2008 [21] (DMARDs), Gomes i wsp. 2011 [22], Gattorno i wsp. 2008 [13] (DMARDs), Saccomanno i wsp. 2019 [14]/ Tibaldi i wsp. 2018, [15], 2019 [16] (DMARDs), Pascual i wsp. 2005 [17], Miettunen i wsp. 2011 [18], Pardeo i wsp. 2021 [23], Atemnkeng i wsp. 2020 [24], Lainka i wsp. 2021 [25];
 - brak danych na temat sponsora/źródła finansowania badania: Gattorno i wsp. 2011 [8]/ Naselli i wsp. 2011 [10], [9], Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12], Klein i wsp. 2019 [19], Zeft i wsp. 2009 [20], Ohlsson i wsp. 2008 [21], Gomes i wsp. 2011 [22], Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7], Saccomanno i wsp. 2019 [14]/ Tibaldi i wsp. 2018, [15], 2019 [16], Pardeo i wsp. 2021 [23];
 - w badaniu uczestniczyli pacjenci z uMIZS i MAS: Miettunen i wsp. 2011 [18];
 - brak danych na temat wcześniej stosowanych terapii: Giancane i wsp. 2020 [26];
 - część wyników przedstawiono łącznie dla dwóch kohort wyodrębnionych w badaniu, spośród których jedna nie spełniała kryteriów włączenia do AK pod względem wcześniej stosowanych terapii: Atemnkeng i wsp. 2020 [24],
 - część wyników przedstawiono łącznie dla pacjentów leczonych anakinrą i kanakinumabem: Lainka i wsp. 2021 [25].

Ograniczenia pozostałych badań o niższej wiarygodności w populacji pacjentów z AOSD:

- badania jednoramienne: Cavalli i wsp. 2013-2015 -[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], Giampietro i wsp. 2013 [69], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Iliou i wsp. 2013 [59], Riera i wsp. 2011 [70], Sfriso i wsp. 2016 [60], Lequerre i wsp. 2008 [29], Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Franchini i wsp. 2010 [68], Giampietro i wsp. 2010 [72];
- opis kilku przypadków: Naumann i wsp. 2010 [71], Fitzgerald i wsp. 2005 [63], Haraoui i wsp. 2004 [64], Priori i wsp. 2008 [65], Kotter i wsp. 2007 [99], Maria i wsp. 2014 [66]
- badania retrospektywne: Cavalli i wsp. 2013-2015 -[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], Giampietro i wsp. 2013 [69], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], Iliou i wsp. 2013 [59], Riera i wsp. 2011 [70], Sfriso i wsp. 2016 [60], Lequerre i wsp. 2008 [29], Vitale i wsp. 2018 [30], Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Maria i

- wsp. 2014 [66], Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Franchini i wsp. 2010 [68], Giampietro i wsp. 2010 [72];
- badania jednoośrodkowe: Cavalli i wsp. 2013-2015 -[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], Iliou i wsp. 2013 [59], Priori i wsp. 2008 [65], Maria i wsp. 2014 [66], Ugurlu i wsp. 2018 [61], [62], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Franchini i wsp. 2010 [68];
 - badania opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego: Haraoui i wsp. 2004 [64];
 - brak jednoznacznego sformułowania w badaniu, że pacjenci stosowali anakinrę w wyniku niepowodzenia/oporności na terapię/utrzymującej się aktywności choroby pomimo terapii DMARDs: Vitale i wsp. 2018 [30], Vitale i wsp. 2019 [46]-[48],;
 - brak danych na temat dawkowania anakinry: u 2 z 3 pacjentek - Priori i wsp. 2008 [65], Riera i wsp. 2011 [70], Sfriso i wsp. 2016 [60], Maria i wsp. 2014 [66], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67];
 - brak danych na temat rodzaju stosowanych wcześniej DMARDs: Iliou i wsp. 2013 [59], Vitale i wsp. 2018 [30] (brak danych dla subpopulacji z uMIZS/AOSD leczonej anakinrą), Giampietro i wsp. 2010 [72];
 - brak danych na temat dawkowania stosowanych wcześniej DMARDs: Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], Iliou i wsp. 2013 [59], Riera i wsp. 2011 [70], Sfriso i wsp. 2016 [60], Lequerre i wsp. 2008 [29], Vitale i wsp. 2018 [30], Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Maria i wsp. 2014 [66], Ugurlu i wsp. 2018 [61], [62] (DMARDs), Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Giampietro i wsp. 2010 [72];
 - brak danych na temat sponsora/źródła finansowania badania: Cavalli i wsp. 2013-2015 -[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], Fitzgerald i wsp. 2005 [63], Haraoui i wsp. 2004 [64], Naumann i wsp. 2010 [71], Riera i wsp. 2011 [70], Sfriso i wsp. 2016 [60], Lequerre i wsp. 2008 [29], Maria i wsp. 2014 [66], Ugurlu i wsp. 2018 [61], [62], Franchini i wsp. 2010 [68], Giampietro i wsp. 2010 [72];
 - brak danych na temat długości okresu leczenia/obserwacji: Sfriso i wsp. 2016 [60];
 - brak charakterystyki wyjściowej pacjentów w subpopulacji leczonej anakinrą: Iliou i wsp. 2013 [59], Maria i wsp. 2014 [66], Riera i wsp. 2011 [70], Sfriso i wsp. 2016 [60], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Franchini i wsp. 2010 [68];
 - u 46% pacjentów dominowały objawy stawowe: Giampietro i wsp. 2013 [69]; u 50% pacjentów dominowały objawy stawowe: Naumann i wsp. 2010 [71]; u pacjentek po niepowodzeniu terapii DMARDs/lekami antymalarycznymi nadal występowały objawy stawowe, przy czym brak dokładnych danych jakie objawy dominowały w ogólnym przebiegu AOSD: Priori i wsp. 2008 [65]; u 30% pacjentów przebieg choroby określony jako przewlekły, stawowy: Riera i wsp. 2011 [70]; odpowiednio 30,7% i 4,6% pacjentów miało chorobę o przebiegu przewlekłym, stawowym policyklicznym i przewlekłym, stawowym monocyklicznym: Sfriso i wsp. 2016 [60]; 25,5% pacjentów miało przebieg chroniczny stawowy choroby: Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], u 66,7%

pacjentów występował przebieg policykliczny AOSD a 33,3% chorych miało przebieg przewlekły-Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], u 83% pacjentów leczonych anakinrą przebieg choroby miał charakter przewlekły, stawowy - Franchini i wsp. 2010 [68]; 68,4% pacjentów miało wielostawowy przebieg AOSD - Giampietro i wsp. 2010 [72].

Ograniczenia przeglądów systematycznych uwzględnionych w analizie:

- w większości przeglądów uwzględniano populację ogólną pacjentów z chorobą Still'a (uMIZS, AOSD lub uMIZS i AOSD), bez rozgraniczenia na linie leczenia czy stosowane wcześniej terapie, przy czym we wszystkich opracowaniach włączono co najmniej jedno badanie w rozpatrywanym w ramach analizy klinicznej wskazaniu. Podejście takie wynika z faktu, że większość badań dedykowanych anakinrze była obserwacyjna, stąd uczestniczyli w nich pacjenci ze zróżnicowanym przebiegiem choroby, co odpowiada sytuacji w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Anakinra jest lekiem neutralizującym aktywność biologiczną interleukiny-1 α (IL-1 α) i interleukiny-1 β (IL-1 β), które odgrywają istotną rolę w patogenezie choroby Stilla. Pomimo, że uMIZS jak i AOSD są często traktowane jako osobne jednostki chorobowe, wzrasta świadomość, że stanowią one jedną chorobę, tj. chorobę Stilla, ze względu na wspólne objawy, o początku w różnym wieku: dzieciństwie (uMIZS) i wieku dorosłym (AOSD).
- II.** W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 badania randomizowane: 1 badanie kontrolowane placebo w populacji pacjentów z uMIZS oraz 1 badanie uwzględniające porównanie anakinry z DMARDs, w populacji pacjentów z AOSD, wcześniej leczonych innymi terapiami. Odnaleziono również liczne badania obserwacyjne, wskazujące, że anakinra stosowana jest w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów z chorobą Stilla od wielu lat, przed jej oficjalnym dopuszczeniem do obrotu w analizowanym wskazaniu na terenie Unii Europejskiej.
- III.** Wyniki zarówno badań randomizowanych jak i obserwacyjnych wskazują na wysoką skuteczność anakinry w leczeniu zarówno pacjentów z uMIZS (z aktywnymi objawami choroby pomimo leczenia GKS lub GKS i DMARDs lub GKS, DMARD i lekami biologicznymi) czy AOSD (z aktywnymi objawami choroby pomimo leczenia GKS i DMARDs/lekami immunosupresyjnymi czy GKS, DMARDs/lekami immunosupresyjnymi i lekami biologicznymi). W wyniku terapii anakinrą:
- u przeważającej większości pacjentów możliwe jest uzyskanie jakiegokolwiek odpowiedzi na leczenie;
 - w przypadku pacjentów, którzy uzyskali całkowitą, długotrwałą odpowiedź na leczenie [remisję choroby] jest możliwe obniżenie dawki anakinry a nawet całkowite przerwanie jej stosowania;
 - dochodzi do ustąpienia objawów ogólnoustrojowych choroby, takich jak gorączka czy wysypka a także do znacznego obniżenia lub normalizacji markerów stanu zapalnego;
 - efekt terapeutyczny w przypadku pacjentów odpowiadających na terapię jest widoczny już w pierwszych dniach stosowania i możliwy do utrzymania w długim okresie obserwacji (nawet do kilku lat);
 - u pacjentów z odpowiedzią na leczenie możliwe jest znaczne obniżenie lub wręcz zaprzestanie jednoczesnego stosowania GKS, co znacznie zmniejsza obciążenie pacjentów terapią;
 - nie zaobserwowano różnic w czasie pozostania na terapii anakinrą (DRR) w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej (tj. przed anakinrą) innymi lekami biologicznymi a subpopulacją osób wcześniej leczonych innymi lekami biologicznymi.

- IV.** Porównanie pośrednie anakinry z tocilizumabem w populacji pacjentów z uMIZS, pomimo ograniczeń, wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obydwojema interwencjami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRPedi 30), jak również podobne ryzyko przerwania badania z jakichkolwiek przyczyn oraz przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki badań obserwacyjnych potwierdzają porównywalną skuteczność anakinry i tocilizumabu w populacji pacjentów z uMIZS.
- V.** Wyniki badań obserwacyjnych przeprowadzonych w populacji pacjentów z AOSD również wskazują na porównywalną skuteczność anakinry względem tocilizumabu, pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie, odsetka pacjentów z redukcją objawów stawowych czy układowych oraz obniżenia liczby leukocytów. Wykazano natomiast istotnie statystycznie większą redukcję poziomu białka CRP i wskaźnika ESR w wyniku terapii tocilizumabem – należy jednakże zaznaczyć, że zarówno w przypadku anakinry jak i tocilizumabu mediana poziomu CRP i ESR mieściła się w ramach przyjętych norm. Nie zaobserwowano różnic w zakresie ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą leczoną anakinrą a tocilizumabem.
- VI.** Wyniki analizy profilu bezpieczeństwa, przeprowadzonej na podstawie badań randomizowanych i obserwacyjnych w populacji pacjentów z chorobą Stillą jak i opracowań uwzględnionych w dodatkowej analizie bezpieczeństwa wskazują na akceptowany i dobrze poznany profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję anakinry. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania anakinry należały zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania objawiające się zaczerwienieniem, bólem, zasinieniem oraz stanem zapalnym, które zwykle charakteryzowały się stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego. Często raportowane były także infekcje i zarażenia pasożytnicze, jak również zaburzenia krwi i układu chłonnego. Dodatkowo, zarówno rodzaj, jak i częstość występowania zdarzeń niepożądanych są w tym schorzeniu porównywalne do występujących w subpopulacjach pacjentów z innymi wskazaniami do stosowania anakinry. Należy jednak zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów, które jest znacząco wyższe u osób z chorobą Stillą. Niezbędne jest jednakże przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności zaleconych w ChPL Kineret®, informowanie pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych oraz uważne monitorowanie chorych, zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania anakinry.
- VII.** Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wskazują na wysoką skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania anakinry w leczeniu pacjentów z uMIZS i AOSD.
- VIII.** W porównaniu z innymi lekami biologicznymi czy DMARDs, niewątpliwą zaletą anakinry jest możliwość stosowania jej u pacjentów już od 8 miesiąca życia i o masie ciała powyżej 10 kg. Pomimo, że odnaleziono nieliczne badania, w których uwzględniano pojedynczych chorych z uMIZS

w wieku od 8 miesiąca do 2 roku życia, opornych na GKS czy GKS i DMARDs, bez wyodrębnienia wyników dla tej podgrupy, należy zaznaczyć, że subpopulacja ta została wydzielona w ramach niniejszej analizy sztucznie, tj. ze względu na zapisy obowiązujące w ramach programu lekowego B.33 dla komparatora (tocilizumabu), który to jest zarejestrowany i refundowany dopiero od 2 roku życia. Co istotne, w ChPL Kineret® subpopulacja pacjentów z uMIZS pomiędzy 8 miesiącem a 2 rokiem życia nie jest rozpatrywana oddzielnie jak również nie jest traktowana odmiennie od pozostałych chorych. Nie istnieją zatem jednoznaczne przesłanki, świadczące o odmiennym efekcie terapeutycznym anakinry w tej subpopulacji.

IX. Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że anakinra jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu pacjentów z chorobą Still'a (uMIZS i AOSD) oporą na wcześniejsze terapie. Wysoka efektywność analizowanej interwencji została doceniona przez ekspertów z dziedziny reumatologii, za czym przemawia fakt, że jest zalecana w leczeniu uMIZS przez wszystkie najnowsze wytyczne praktyki klinicznej, w tym nawet w ramach I linii leczenia. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa oraz aktualny brak dostępu do jakichkolwiek preparatów z grupy inhibitorów IL-1 w ramach programów lekowych w Polsce dla pacjentów z chorobą Still'a (jedynie w subpopulacji pacjentów z uMIZS odpornej na leczenie anakinra była finansowana w ramach RDTL), priorytetem powinno być zapewnienie szerszej grupie pacjentów terapii zgodnej z wytycznymi praktyki klinicznej.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Randomizowane badania kliniczne - uMIZS

- [1] Quartier P, Allantaz F, Cimaz R i wsp. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(5), 747-754.
- [2] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00339157?term=anakinra&cond=Still+OR+juvenile&draw=2&rank=5> (listopad 2020)

B. Badania RCT dla tocilizumabu potencjalnie przydatne do porównania pośredniego z anakinrą - uMIZS

- [3] De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N i wsp. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2385-95.
- [4] De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N i wsp. Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(3):840-8.
- [5] Brunner H, Chen C, Bovis F i wsp. Functional Ability and Health-Related Quality of Life in Randomized Controlled Trials of Tocilizumab in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jul 23. doi: 10.1002/acr.24384.

C. Badania obserwacyjne – uMIZS

- [6] Pardeo M, Pires Marafon D, Insalaco A i wsp. Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Single-center Experience. *The Journal of Rheumatology*, 2015, 42(8), 1523–1527.
- [7] Pardeo M, Insalaco A, Bracaglia C i wsp. P01-050-Anakinra in systemic JIA: Single center experience. *Pediatric Rheumatology*, 2013;11 SUPPL. 1, A53.
- [8] Gattorno M, Naselli A, Accogli A i wsp. Long-term follow-up of systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients treated with Anakinra. *Pediatric Rheumatology*, 2011; 9(SUPPL. 1).
- [9] Naselli A, Tibaldi J, Accogli A i wsp. PW01-039-Long-term efficacy of anakinra in SoJIA patients. *Pediatric Rheumatology*, 2013 11 SUPPL. 1.
- [10] Naselli A, Accogli A, Chiesa S i wsp. Long-term follow-up of systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients treated with anakinra. *Arthritis and Rheumatism*, 2011 63:10 SUPPL. 1.
- [11] Sag E, Uzunoglu B, Bal F i wsp. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: A single center experience. *Pediatric Rheumatology*, 2018 16 Supplement 2.
- [12] Sag E, Uzunoglu B, Bal F i wsp. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: A single center experience. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 2019, 61:852-858.
- [13] Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D i wsp. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1505-15.
- [14] Saccomanno B, Tibaldi J, Minoia F i wsp. Predictors of Effectiveness of Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2019;46(4):416-421.
- [15] Tibaldi J, Saccomanno B, Minoia F i wsp. Predictors of effectiveness of interleukin-1 inhibitors in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric rheumatology*. Conference: 25th european paediatric rheumatology congress, pres 2018. Portugal, 2018, 16(Supplement 2).
- [16] Tibaldi J, Saccomanno B, Minoia F i wsp. Predictors of effectiveness of anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology* 2019 17 Supplement 1.
- [17] Pascual V, Allantaz F, Arce E i wsp. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med*. 2005;201(9):1479-86.
- [18] Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A i wsp. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology* 2011;50:419–420.
- [19] Klein A, Atemnkeng VN, Dressler F i wsp. Efficacy and safety of anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis - Data of the biker registry. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78 Supplement 2 (976).

- [20] Zeff A, Hollister R, LaFleur B i wsp. Anakinra for systemic juvenile arthritis: the Rocky Mountain experience. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(4):161-164.
- [21] Ohlsson V, Baildam E, Foster H i wsp. Anakinra treatment for systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA). *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(4):555-6.
- [22] Gomes SM, Al-Obaidi M, Maritsi D i wsp. Different patterns of response to Anakinra treatment in Systemic onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2011;29:2 (458-).
- [23] Pardeo M, Rossi MN, Pires Marafon D, Sacco E, Bracaglia C, Passarelli C, Caiello I, Marucci G, Insalaco A, Perrone C, Tulone A, Prencipe G, De Benedetti F. Early Treatment and IL1RN Single-Nucleotide Polymorphisms Affect Response to Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jun;73(6):1053-1061. doi: 10.1002/art.41612.
- [24] Atemnkeng V, Klein A, Horneff G. Safety and efficacy of anakinra as first-line or second-line therapy for systemic onset juvenile idiopathic arthritis - data from the German BIKER registry. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2020, 20:1, 93-100.
- [25] Lainka E, Baehr M, Raszka B i wsp. Experiences with IL-1 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis – data from the German AID-registry. *Pediatric Rheumatology*, 2021, 19:38.
- [26] Giancane G, Papa R, Vastert S i wsp. Long-term safety profile of anakinra in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatology, Conference 2020 (SUPPL 10): 2318-2320*. <https://acrabstracts.org/abstract/long-term-safety-profile-of-anakinra-in-patients-with-systemic-juvenile-idiopathic-arthritis/> (wrzesień 2021)
- [27] Kearsley-Fleet L, Beresford MW, Davies R I wsp. Short-term outcomes in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with either tocilizumab or anakinra. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):94-102. doi:10.1093/rheumatology/key262.
- [28] Shenoi S, Horneff G, Cidon M i wsp. Compliance And Treatment Satisfaction With Biological Treatments For Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA). *Value in Health*. 2017;20(9): A558-A559. [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(17\)31242-1/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(17)31242-1/fulltext) (wrzesień 2021).

D. Badania obserwacyjne – uMIZS i AOSD

- [29] Lequerré T, Quartier P, Rosellini D i wsp. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Annals of the rheumatic diseases*, 2008, 67(3), 302-308.
- [30] Vitale A, Insalaco A, Sfriso P i wsp. A snapshot on the on-label and off-label use of the interleukin-1 inhibitors in Italy among rheumatologists and pediatric rheumatologists: a nationwide multi-center retrospective observational study. *Front. Pharmacol.*, 24 October 2016. Article Number 380

Badanie RCT – uMIZS i AOSD

- [31] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03265132?term=anakinra&cond=Still+OR+juvenile&draw=2&rank=2> (wrzesień 2021)
- [32] Schanberg L, Nigrovic P, Cooper A i wsp. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Anakinra in Pediatric and Adult Patients with Still's Disease. *Arthritis and Rheumatology*. 2020 72:SUPPL 10; 3296-3299.
- [33] Schanberg L, Nigrovic P, Cooper A i wsp. A randomized, placebo-controlled study of anakinra in patients with still's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 79:SUPPL 1; 1819-1820.
- [34] Schanberg L, Nigrovic P, Cooper A i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of anakinra in pediatric and adult patients with still's disease. *Arthritis and Rheumatology*. 2020 72 Supplement 1; 47-49.
- [35] Schanberg L, Nigrovic P, Cooper A i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of anakinra in pediatric and adult patients with Still's disease. *Pediatric Rheumatology*. 2020 18:SUPPL 2.

E. Randomizowane badania kliniczne - AOSD

- [36] Nordström D, Knight A, Luukkainen R i wsp. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol*. 2012;39(10):2008-11.
- [37] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01033656?term=anakinra&cond=Still+Disease+OR+juvenile+idiopathic+arthritis&draw=2&rank=4> (listopad 2020)

- [38] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003173-24/FI> (listopad 2020)
 [39] <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003173-24-FI> (listopad 2020)

F. Badania nRCT zawierające porównanie tocilizumab vs anakinra - AOSD

- [40] Palmou N, Calvo-Río V, Blanco R i wsp. Tocilizumab compared with anakinra in refractory adult-onset still's disease. Multicenter study of 75 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases.*, 2015, 74, 850.
 [41] Riancho-Zarrabeitia L, Calvo-Río V, Blanco R i wsp. Tocilizumab Compared with Anakinra in Refractory Adult-Onset Still's Disease. Multicenter Study of 75 Patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (suppl 10).
 [42] Toz B, Inanç M, Senturk N i wsp. Biologic agents in refractory adult still's disease: Better response rates and acceptable safety with anakinra and tocilizumab. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016, 75(Supplement 2):620.
 [43] Toz B, Inanc M, Erer B i wsp. Biologic agents in refractory adult still's disease: better response rates and acceptable safety with anakinra and tocilizumab. *Arthritis and Rheumatology*, 2015, 67.
 [44] Vercruysse F, Barnetche T, Lazaro E i wsp. Adult-onset Still's disease biological treatment strategy may depend on the phenotypic dichotomy. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21: 53.
 [45] Farina N., Tomelleri A., Campochiaro C i wsp. Drug retention rates of biological agents in adult onset still's disease in the precanakinumab era. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020 79:SUPPL 1 (1215-1216).

G. Badania obserwacyjne –AOSD

- [46] Vitale A, Cavalli G, Colafrancesco S i wsp. Long-Term Retention Rate of Anakinra in Adult Onset Still's Disease and Predictive Factors for Treatment Response. *Front Pharmacol.* 2019;10:296.
 [47] Vitale A, Cavalli G, Ruscitti P i wsp. Comparison of Early vs. Delayed Anakinra Treatment in Patients With Adult Onset Still's Disease and Effect on Clinical and Laboratory Outcomes. *Frontiers in Medicine*, 2020, 7 Article Number 42.
 [48] Vitale A, Cavalli G, Colafrancesco S i wsp. Long-term retention rate of anakinra in adult onset Still's disease and predictive factors for treatment response. *Pediatric Rheumatology*, 2019 17 Supplement 1.
 [49] Cavalli G, Franchini S, Aiello P i wsp. Efficacy and safety of biological agents in adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(4):309-14.
 [50] Cavalli G, Franchini S, Campochiaro C i wsp. Switching biologic agents in refractory adult-onset still's disease: Efficacy and safety in a cohort of 20 patients at a single referral center. *Arthritis and Rheumatology* 2014 66 SUPPL. 10 (S544-S545).
 [51] Cavalli G, Franchini S, Berti A i wsp. Switching biologic agents in refractory adult-onset still's disease: Efficacy and safety in a cohort of 20 patients at a single referral center. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014 73 SUPPL. 2 https://ard.bmj.com/content/73/Suppl_2/103.3 (listopad 2020)
 [52] Cavalli G, Franchini S, Berti A i wsp. Efficacy and safety of biologic agents in adult-onset still's disease: A long-term follow-up of 19 patients at a single referral center. *Arthritis and Rheumatism*, 2013;65 SUPPL. 10 (S865-).
 [53] Della Torre E, Franchini S, Baldissera E i wsp. Efficacy of long-term treatment with biologic agents in refractory adult onset still's disease: A single centre experience on 16 patients. *Annals of the Rheumatic Disease*, 2013; 71 SUPPL. 3. https://ard.bmj.com/content/71/Suppl_3/286.1 (listopad 2020)
 [54] Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Riancho-Zarrabeitia L i wsp. Efficacy of Anakinra in Refractory Adult-Onset Still's Disease: Multicenter Study of 41 Patients and Literature Review. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(39):e1554.
 [55] Riancho-Zarrabeitia L., Blanco R i wsp. Efficacy of anakinra in refractory adult-onset still's disease: Multicenter study of 41 patients. *Arthritis and Rheumatology* 2014 66 SUPPL. 10 (S543-S544).
 [56] Ortiz Sanjuán FM, Blanco R, Olivé A i wsp. Efficacy of anakinra in refractory adult-onset still's disease: Multicenter open-label study of 34 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014; 73 SUPPL. 2. https://ard.bmj.com/content/73/Suppl_2/316.3 (listopad 2020).
 [57] Colafrancesco S, Priori R, Valesini G i wsp. Response to interleukin-1 inhibitors in 140 Italian patients with adult-onset still's disease: A multicentre retrospective observational study. *Frontiers in Pharmacology* 2017 8:JUN Article Number 369.
 [58] Colafrancesco S, Priori R, Sfriso i wsp. Role of IL-1 inhibition in adult onset still's disease (AOSD): A retrospective, observational multicentric study from the Italian society of rheumatology study group on autoinflammatory diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017;76 Supplement 2 (411-412).

- [59] Iliou C, Papagoras C, Tsifetaki N i wsp. Adult-onset Still's disease: clinical, serological and therapeutic considerations. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(1):47-52.
- [60] Sfriso P, Priori R, Valesini G i wsp. Adult-onset Still's disease: an Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients. *Clinical Rheumatology*, 2016, 35(7), 1683–1689.
- [61] Ugurlu S, Yurttas B, Guzelant G i wsp. Anakinra treatment in refractory cases of adult-onset still disease: Case series. *Arthritis and Rheumatology* 2018 70 Supplement 9 (1449).
- [62] Ugurlu S, Yurttas B, Guzelant G i wsp. Anakinra treatment in refractory cases of adult-onset still disease: Case series. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77 Supplement 2 (1164-).
- [63] Fitzgerald AA, LeClercq SA, Yan A i wsp. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1794-1803.
- [64] Haraoui B, Bourrelle D, Kaminska E. Anakinra in the treatment of adult onset Still's disease (abstract). *Ann Rheum Dis* 2004; 63(Suppl 1):263.
- [65] Priori R, Ceccarelli F, Barone F i wsp. Clinical, biological and sonographic response to IL-1 blockade in adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5):933-7.
- [66] Maria ATJ, Le Quellec A, Jorgensen C i wsp. Adult onset Still's disease (AOSD) in the era of biologic therapies: Dichotomous view for cytokine and clinical expressions. *Autoimmunity Reviews*, 2014; 13(11), 1149–1159.
- [67] Gerfaud-Valentin M, Maucourt-Boulch D, Hot A i wsp. Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:91-9.
- [68] Franchini S, Dagna L, Salvo F i wsp. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis & Rheumatism*, 2010; 62(8), 2530–2535.
- [69] Giampietro C, Ridene M, Lequerre T i wsp. Anakinra in adult-onset Still's disease: long-term treatment in patients resistant to conventional therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(5):822-826.
- [70] Riera E, Olive A, Narvaez J i Adult onset Still's disease: review of 41 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(2):331-6.
- [71] Naumann L, Feist E, Natusch A i wsp. IL-1-receptor antagonist anakinra provides long-lasting efficacy in the treatment of refractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2010;69:466-7.
- [72] Giampietro C, M Ridene, Fautrel B i wsp. Long term treatment with anakinra in patients with adult-onset still disease. *Arthritis Rheum*. 2010;62(Suppl 10):S902.

H. Przeglądy systematyczne

- [73] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S i wsp. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(6):345-64.
- [74] Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL i wsp. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol*. 2008;27(1):67-76.
- [75] Kalliolias GD, Liossis SN. The future of the IL-1 receptor antagonist anakinra: from rheumatoid arthritis to adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(3):349-59.
- [76] Swart JF, Barug D, Möhlmann M, Wulffraat NM. The efficacy and safety of interleukin-1-receptor antagonist anakinra in the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10(12):1743-52.
- [77] Moltó A, Olivé A. Anti-IL-1 molecules: new comers and new indications. *Joint Bone Spine*. 2010;77(2):102-7.
- [78] Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol*. 2018;37(12):3329-3335.
- [79] Junge G, Mason J, Feist E. Adult onset Still's disease – the evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well tolerated (a comprehensive literature review) *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(2):295–302.
- [80] Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P i wsp. Biologic drugs in adult onset Still's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(11):1089-1097.
- [81] Tarp S, Amariljo G, Foeldvari I i wsp. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(4):669-79.

- [82] Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I i wsp. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Annals of the rheumatic diseases*, 2015, 74, 391-392.
- [83] Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I. Short term efficacy of biologic agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: Network meta-analysis of randomized trials. *Arthritis and Rheumatism* 2013 65 SUPPL. 10 (S924 - S925).
- [84] Boom V, Anton J, Lahdenne P i wsp. Evidence-based diagnosis and treatment of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:55.
- [85] Hong D, Yang Z, Han S i wsp. Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still disease: a meta-analysis of its efficacy and safety. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:2345-57.
- [86] Otten MH, Anink J, Spronk S i wsp. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1806-12.
- [87] Diamantopoulos A, LeReun C, Westhovens, Dejonckheere F. Indirect comparison of ACR response of biologic treatments in active SJIA. *Annals of the Rheumatic Disease* 2013 71 SUPPL. 3 https://ard.bmj.com/content/71/Suppl_3/260.1. (listopad 2020).
- [88] Kuemmerle-Deschner J, Thakur L, George A, Hur P. A systematic review of the effectiveness and safety of pharmacological treatments in patients with systemic idiopathic juvenile arthritis (SJIA). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019 78 Supplement 2 (994-995).
- [89] Anink J, Otten MH, Spronk S, Van Suijlekom-Smit LWA. Efficacy of biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review using indirect comparisons. *Arthritis and Rheumatism* 2012;64 SUPPL. 10 (S490).
- [90] Zhou S, Qiao J, Bai J i wsp. Biological therapy of traditional therapy-resistant adult-onset still's disease: An evidence-based review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2018;14:167 – 171.
- [91] Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A, i wsp. Management of adult-onset still's disease (AOOSD) with IL-1 inhibitors: Evidence-and consensus-based statements by a panel of italian experts. *Arthritis Research & Therapy*. 2019; 21:275. Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A i wsp. Correction to: Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence-and consensus-based statements by a panel of Italian experts. *Arthritis Research & Therapy*, 2020; 22(1), 1-2.
- [92] Vastert SJ, Jamilloux Y, Quartier P i wsp. Anakinra in children and adults with Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58(Suppl 6): vi9–vi22.
- [93] Ruscitti P, Ursini F, Sota i wsp. The reduction of concomitant glucocorticoids dosage following treatment with IL-1 receptor antagonist in adult onset Still's disease. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 2020 12.
- [94] Homood Al. Biologic treatments for adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(1):32-38.
- [95] Giacomelli R., Sota J, Ruscitti P i wsp. The treatment of adult-onset Still's disease with anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist: A systematic review of the literature. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2021, 39(1): 187-195.
- [96] Song GG, Lee YH. Comparison of the efficacy and safety of biological agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2021 Mar;59(3):239-246. doi: 10.5414/CP203791.

Inne opracowanie wtórne – raport agencji NHS:

- [97] NHS Clinical Commissioning Policy: Anakinra/tocilizumab for the treatment of Adult-Onset Still's Disease refractory to second-line therapy (adults). 2018.

I. Opisy przypadku + przegląd literatury

- [98] Aguiar CL, Pan N, Adams A i wsp. Anaphylaxis to anakinra in a pediatric patient with systemic juvenile idiopathic arthritis successfully treated with canakinumab: a case-based review. *Clin Rheumatol*. 2015;34(10):1821-4.
- [99] Kötter I, Wacker A, Koch S i wsp. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;37(3):189-97.
- [100] Lenert A, Yao Q. Macrophage activation syndrome complicating adult onset Still's disease: A single center case series and comparison with literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Jun;45(6):711-6.

- [101] Lenert A., Yao Q. Macrophage activation syndrome complicating adult onset still's disease-single center experience and literature review. *Arthritis and Rheumatology* 2014 66 SUPPL. 10 (S545).

J. Badania nieopublikowane

- [102] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-004008-36/IT> (listopad 2020).
- [103] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03932344?term=anakinra&cond=Still+OR+juvenile&draw=2&rank=1> (listopad 2020).
- [104] <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03932344> (listopad 2020).
- [105] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004393-16/NL> (listopad 2020)

K. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

EMA

- [106] ChPL Kineret https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_pl.pdf (listopad 2020).
- [107] EPAR – streszczenie i pełny raport dla https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/kineret-epar-medicine-overview_pl.pdf https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kineret-h-c-363-ii-0056-epar-assessment-report-variation_en.pdf (listopad 2020).
- [108] https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kineret-h-c-363-p46-031-epar-assessment-report_en.pdf (listopad 2020).
- [109] https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kineret-h-c-363-ii-0073-epar-assessment-report-variation_en.pdf (listopad 2020)
- [110] Informacja odnośnie jednoczesnego stosowania Kineretu i Enbrelu https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-increased-risk-serious-infection-neutropenia-patients-treated-concurrently-kineret_en.pdf (listopad 2020).

FDA

- [111] Ulotka dla pacjentów Kineret https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103950s5182lbl.pdf (listopad 2020).

HC

- [112] <https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2002/14153a-eng.php> (grudzień 2019).

URPLW MiPB

- [113] Komunikat Anakinra, Kineret 100 mg i 100 mg/0,67 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce: skargi związane z produktem dotyczące obecności materiału stałego widocznego na powierzchni igieł.
- [114] Nowa treść informacji o produkcie Kineret https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-5-8-october-2015-prac_pl.pdf (listopad 2020).

Lareb

- [115] Podsumowanie raportów dotyczących bezpieczeństwa dla anakinry 2003
- [116] https://databankws.lareb.nl/Downloads/Signals_2019_Overview%20of%20reports%20on%20biologics%20collected%20in%20the%20Monitor%20biologics.pdf (grudzień 2020)
- [117] <https://www.lareb.nl/en/databank/Result?formGroup=&atc=L04AC03&drug=ANAKINRA> (grudzień 2020).

Inne badania badania pierwotne

- [118] Ilowite N PA, Reiff S, Rudge M i wsp. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: Safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol.* 2009;28(2):129-37.
- [119] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002466-22/3rd> (listopad 2020).
- [120] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00037648> (listopad 2020).
- [121] Smith CJF, Chambers CD i wsp. Five successful pregnancies with antenatal anakinra exposure. *Rheumatology (United Kingdom)* 2018; 57(7):1271-1275.
- [122] Smith CJF, Chambers C. Five successful pregnancies with antenatal anakinra exposure. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018 77 Supplement 2 (598-) https://ard.bmj.com/content/77/Suppl_2/598.1 (grudzień 2019).

L. Opracowania wtórne – wykluczone

- [123] Bettiol A, Lopalco G, Emmi G i wsp. Unveiling the Efficacy, Safety, and Tolerability of Anti-Interleukin-1 Treatment in Monogenic and Multifactorial Autoinflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8). pii: E1898. doi: 10.3390/ijms20081898.
- [124] Toplak N, Blazina Š, Avčin T. The role of IL-1 inhibition in systemic juvenile idiopathic arthritis: current status and future perspectives. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1633-1643.
- [125] Luchetti MM, Balloni A, Gabrielli A. Biologic Therapy in Inflammatory and Immunomediated Arthritis: Safety Profile. *Curr Drug Saf.* 2016;11(1):22-34.
- [126] Giancane G, Minoia F, Davì i wsp. IL-1 inhibition in systemic juvenile idiopathic arthritis, *Frontiers in Pharmacology* 2016 7:DEC Article Number 467.
- [127] Sikora KA, Grom AA. Update on the pathogenesis and treatment of systemic idiopathic arthritis. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(6):640-6.
- [128] Scott C, Brice N. Juvenile idiopathic arthritis – An update on its diagnosis and management. *South African Medical Journal* 2015 105:12 (1-6)
- [129] Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T i wsp. Treatment of adult-onset still's disease: A review. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2014 11 (33-43)
- [130] Habibi S., Ramanan A.V. Review of biologics in children with rheumatic diseases. *International Journal of Clinical Rheumatology* 2012 7:1 (81-93)
- [131] Giampietro C, Fautrel B. Anti-Interleukin-1 Agents in Adult Onset Still's Disease. *Int J Inflam.* 2012;2012:317820. doi: 10.1155/2012/317820. Epub 2012 Apr 29.
- [132] Castañeda S, Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL i wsp. Anakinra for the treatment of adult-onset Still's disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(12):979-992.
- [133] Adams A, Lehman TJ. Update on the pathogenesis and treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(5):612-6.
- [134] Singer NG, Scalzi LV. Remittive agents in pediatric rheumatology. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(5):571-6.
- [135] Beresford MW, Baildam EM. New advances in the management of juvenile idiopathic arthritis--2: the era of biologicals. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2009;94(5):151-6.
- [136] Beresford MW. Juvenile idiopathic arthritis: new insights into classification, measures of outcome, and pharmacotherapy. *Paediatr Drugs.* 2011;13(3):161-73.
- [137] Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(3):361-76.
- [138] Batu E.D. Biologic therapies in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2016 4:6 (621-629).
- [139] Lopalco G, Rigante D, Giannini M i wsp. Safety profile of anakinra in the management of rheumatologic, metabolic and autoinflammatory disorders. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(3):531-8.
- [140] Yoo DH. Biologics for the treatment of adult-onset still's disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2019 Nov;19(11):1173-1190.
- [141] Fischbach KE, Coe B, Radwan M, Rodriguez J. Macrophage activation syndrome in a patient with adult still's disease following rituximab: Presenting with "pseudo-septic shock". *ICU Director* 2013 4:5 (248-251).
- [142] Mitrovic S, Fautrel B. Complications of adult-onset Still's disease and their management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(5):351-365.
- [143] Amariljo G, Tarp S, Foeldvari I i wsp. Biological agents in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: A meta-analysis of randomized withdrawal trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):312-318.
- [144] Ungar WJ, Costa V, Burnett HF i wsp. The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42(6):597-618.
- [145] Tvette IF, Natvig B, Gåsemeyr J i wsp. Comparing Effects of Biologic Agents in Treating Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multiple Treatment Comparison Regression Analysis. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137258.

- [146] Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(5):613-26.
- [147] Kemper AR, Van Mater HA, Coeytaux RR i wsp. Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis. *BMC Pediatr.* 2012;12:29.
- [148] Hallegua DS, Weisman MH. Potential therapeutic uses of interleukin 1 receptor antagonists in human diseases. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(11):960-7.
- [149] AHRQ. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). 2011 https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/juvenile-arthritis-dmards_research.pdf
- [150] Doeleman MJH, van Maarseveen EM, Swart JF. Immunogenicity of biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(10):1839-1849.
- [151] Kemper AR, Coeytaux R, Sanders GD i wsp. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Sep. Report No.: 11-EHC039-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.
- [152] Schuler G, Minoia F, Bohnsack J i wsp. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(3):409-419.
- [153] Fan M, Liu J, Zhao B i wsp. Indirect comparison of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2016 19 Supplement 2 (236)
- [154] Fan M, Liu J, Zhao B i wsp. Indirect comparison of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016 75 Supplement 2 (767)
- [155] Kilic E, Kilic G, Akgul O i wsp. The reported adverse effects related to biological agents used for the treatment of rheumatic diseases in Turkey. *Turkish Journal of Rheumatology* 2013 28 :3 (149 - 162)
- [156] Singh JA, Wells GA, Christensen R i wsp. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
- [157] Toribio KA, Kamino H, Hu S i wsp. Co-occurrence of Kikuchi-Fujimoto's disease and Still's disease: case report and review of previously reported cases. *Clin Rheumatol.* 2015;34(12):2147-53.
- [158] Perdan-Pirkmajer K, Praprotnik S, Tomšič M. A case of refractory adult-onset Still's disease successfully controlled with tocilizumab and a review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2010 Dec;29(12):1465-7.
- [159] Niehues T, Ozgur TT. The Efficacy and Evidence-Based Use of Biologics in Children and Adolescents. Using Monoclonal Antibodies and Fusion Proteins as Treatments. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Oct; 116(42): 703–710.
- [160] Aeschlimann FA, Chong SL, Lyons TW i wsp. Risk of Serious Infections Associated with Biologic Agents in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analyses. *J Pediatr.* 2019;204:162-171.e3
- [161] Cavalli G, Farina N, Campochiaro C i wsp. Current treatment options and safety considerations when treating adult-onset Still's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2020 Dec;19(12):1549-1558. doi: 10.1080/14740338.2020.1839411
- [162] Mollaeian A, Chen J, Chan NN, Nizialek GA, Haas CJ. Adult onset Still's disease in the elderly: a case-based literature review [published correction appears in *BMC Rheumatol.* 2021 May 18;5(1):29]. *BMC Rheumatol.* 2021;5(1):12. Published 2021 Apr 20. doi:10.1186/s41927-021-00183-6.
- [163] Beltagy A, Aghamajidi A, Trespidi L, Ossola W, Meroni PL. Biologics During Pregnancy and Breastfeeding Among Women With Rheumatic Diseases: Safety Clinical Evidence on the Road. *Front Pharmacol.* 2021;12:621247. Published 2021 Feb 11. doi:10.3389/fphar.2021.621247

M. Badania pierwotne – wykluczone

- [164] Nigrovic PA, Beukelman T, Tomlinson G i wsp. Bayesian comparative effectiveness study of four consensus treatment plans for initial management of systemic juvenile idiopathic arthritis: FiRst-Line Options for Systemic juvenile idiopathic arthritis Treatment (FROST). *Clin Trials.* 2018;15(3):268-277. (NCT02418442),

- [165] Kimura Y, Grevich S, Beukelman T i wsp. Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):23.
- [166] Kearsley-Fleet L, Davies R, Baildam E i wsp. Factors associated with choice of biologic among children with Juvenile Idiopathic Arthritis: results from two UK paediatric biologic registers. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 ;55(9):1556-65.
- [167] De Jager W, Vastert SJ, Mijneer G i wsp. Recombinant IL-1RA restores the IL-18-NK cell axis in steroid naïve systemic juvenile idiopathic arthritis patients. *Pediatric Rheumatology 2017 15 Supplement 1*.
- [168] Ter Haar N, Scholman R, De Jager W i wsp. Biomarkers in systemic onset juvenile idiopathic arthritis: Prediction of therapy response. *Pediatric Rheumatology 2017 15 Supplement 1*.
- [169] Marvillet I., Calvo Penadés I., López Montesinos B i wsp. Anakinra treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: The Valencia Experience". *Pediatric Rheumatology 2011 9 SUPPL. 1*.
- [170] Urien S, Bardin C, Bader-Meunier B i wsp. Anakinra pharmacokinetics in children and adolescents with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory syndromes. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013 Aug 5;14:40.
- [171] Tarkiainen M, Tynjälä P, Vähäsalo P, Lahdenne P i wsp. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1170-6.
- [172] Shuldiner E, Arthur V, Hinks A i wsp. IL1RN variation is associated with systemic juvenile idiopathic arthritis and predicts non-response to Anakinra treatment. *Arthritis and Rheumatology 2017 69 Supplement 10*.
- [173] Cush JJ, Pascual V, Allantaz F. Novel modular analysis of microarray data in adult-onset stills disease. *Arthritis and Rheumatism 2009 60 SUPPL. 10 (756-)*.
- [174] Nanda K, Shenoi S, Cooper A i wsp. Systemic Juvenile idiopathic arthritis inactive disease and withdrawal of medications: a survey of the childhood arthritis and rheumatology research Alliance. *Pediatric rheumatology. Conference: 2018 childhood arthritis and rheumatology research alliance scientific meeting, CARRA 2018. United states, 2018, 16(Supplement 1)*
- [175] Bazzani C, Scrivo R, Andreoli L i wsp. Prospectively-followed pregnancies in patients with inflammatory arthritis taking biological drugs: an Italian multicentre study. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5):688-93.
- [176] Arens AI, Vriens D, Janssen M i wsp. Anakinra injection site reaction on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2015;40(6):492-3.
- [177] Belot A, Bader-Meunier B, Niaudet P i wsp. ANCA-associated glomerulonephritis in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *American Journal of Kidney Diseases 2012 59:3 (439-443)*.
- [178] Priori R, Colafrancesco S, Gattamelata A i wsp. Adult-onset still disease: A rare disorder with a potentially fatal outcome. *Autoimmunity Highlights 2010 1:1 (53-59)*.
- [179] Lachmann HJ, Ozdogan H, Simon A i wsp. OR14-002 ANTI IL-1 therapies and pregnancy outcome. *Pediatric Rheumatology 2013 11 SUPPL. 1*.
- [180] David T, Raj D, Ahmad M. Macrophage activation syndrome as a complication of adult onset still's disease: A case series. *Rheumatology (United Kingdom) 2018 57 Supplement 3 (iii44-iii45)* https://academic.oup.com/rheumatology/article/57/suppl_3/key075.230/4971130
- [181] Merchant Z, Perez M, Guirola R, Ray A. Trial of anakinra in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood and Cancer 2019 66 Supplement 2 (S73-)*
- [182] De Jager W., Vastert S.J., Noordman B.J. i wsp. Akinra restores the defective IL-18 NK cell axis in steroid naïve systemic onset JIA patients. *Pediatric Rheumatology 2011 9 SUPPL. 1*
- [183] De Jager W., Vastert S.J., Holzinger D i wsp. Anakinra treatment prior to steroids in newly diagnosed systemic onset JIA; Changing the biology? *Clinical and Experimental Rheumatology 2011 29:2 (375-376)*
- [184] Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ i wsp. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):1034-1043.
- [185] Hedrich CM, Bruck N, Fiebig B, Gahr M. Anakinra: a safe and effective first-line treatment in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). *Rheumatol Int*. 2012 Nov;32(11):3525-30.

- [186] Beukelman T, Xie F, Baddley JW, Chen L i wsp. The risk of hospitalized infection following initiation of biologic agents versus methotrexate in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Research and Therapy* 2016 18:1 Article Number 210.
- [187] Vastert SJ, De Jager W, Noordman BJ i wsp. Recombinant IL1-RA in the early phase of systemic onset JIA: Before the onset of arthritis. *Pediatric Rheumatology* 2011 9 SUPPL. 1.
- [188] Elseily EMA, Weiser P, Haines H i wsp. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis and Rheumatology* 2017 69 Supplement 4 (113-114).
- [189] Price M, Killeen O. Anakinra - A review of the experience in an Irish tertiary paediatric centre. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2011 29:2 (462-).
- [190] Fernandez-Silveira L., González-Fernández M.I., López-Montesinos B i wsp. Infectious adverse effects during treatment with IL-1 inhibitors in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases. *Pediatric Rheumatology* 2014 12 SUPPL. 1
- [191] Piram M, Maes A, Kondi A i wsp. Switch of biotherapies in patients with juvenile idiopathic arthritis: Analyses of the JIR cohort data. *Pediatric Rheumatology* 2014 12 SUPPL. 1
- [192] Al-Mayouf SM, Alenazi A, Aljasser H. Biologic agents therapy for Saudi children with rheumatic diseases: Indications and safety. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2014.
- [193] Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D i wsp. PW03-019 survey of off-label ANTI-IL1 treatments in France. *Pediatric Rheumatology* 2013 11 SUPPL. 1.
- [194] Von Seheven-Gête A, Von LaerTschudin L., Jeanneret C i wsp. Role of biological agents in auto-inflammatory disease in children. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2011 29:2 (408-).
- [195] Sozeri B, Gunduz Z, Dusunsal R i wsp. Safety assessment of biological agents used in pediatric rheumatic diseases, single center results. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016 75 Supplement 2 (764-765).
- [196] Giancane G, Swart J, Bovis F i wsp. Risk of infections in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic agents and/or methotrexate: Results from pharmachild registry. *Arthritis and Rheumatology* 2016 68 Supplement 10 (4168-4169).
- [197] Batu ED, Emiroglu N, Sonmez HE i wsp. Pulmonary involvement in children with rheumatic diseases. *Pediatric Rheumatology* 2017 15 Supplement 1 *Pediatric Rheumatology* 2017 15 Supplement 1.
- [198] Aygun D, Adrovic A, Bektas S i wsp. The frequency of infections in patients with juvenile idiopathic arthritis on biologic agents: 1-year prospective study. *Clinical Rheumatology* 2019 38:4 (1025-1030).
- [199] Aygun D, Adrovic A, Bektas S i wsp. The frequency of infections in patients with juvenile idiopathic arthritis on biologic agents: One year prospective study. *Pediatric Rheumatology* 2017 15 Supplement 2 (116-).
- [200] Beukelman T, Carrasco R, Kimura Y i wsp. The presentation and initial treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis according to observational data from the United States and the United Kingdom. *Arthritis and Rheumatology* 2014 66 SUPPL. 10 (S1001-)
- [201] Davies R, Kearsley-Fleet L., Baildam E. Factors associated with choice of first biologic among children with juvenile idiopathic arthritis: A combined analysis from 2 UK paediatric biologic registers. *Arthritis and Rheumatology* 2014 66 SUPPL. 10 (S114-S115).
- [202] Barut K, Yücel G, Sinoplu AB i wsp. Evaluation of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis: single center experience over a one-year period. *Turk Pediatri Ars.* 2015;50(4):206-10.
- [203] Kearsley-Fleet L, Baildam E, Beresford MW i wsp. Use of non-etanercept biologics in children with juvenile idiopathic arthritis: Results from the biologics for children with rheumatic diseases study. *Rheumatology (United Kingdom)* 2013 52 SUPPL. 1 (i118-i119).
- [204] Kearsley-Fleet L, Baildam E, Beresford M i wsp. Use of non-etanercept biologics in children with juvenile idiopathic arthritis: Results from the biologics for children with rheumatic diseases study. *Arthritis and Rheumatism* 2012 64 SUPPL. 10 (S491-S492)

- [205] Horneff G, Minden K, Huppertz HI i wsp. Use of biologics in patient with juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013 72 SUPPL. 3.
- [206] Dundar HA, Acari C, Turkucar S, Unsal SE. Effectiveness of MTX before biologics in systemic JIA: single center experience. *Pediatric rheumatology. Conference: 25th european paediatric rheumatology congress, pres 2018. Portugal, 2018, 16(Supplement 2).*
- [207] Loarce-Martos J, Gutierrez F.L, Torres J.R.Q i wsp. Macrophage activation syndrome: A case series of 16 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019 78 Supplement 2 (1971). https://ard.bmj.com/content/78/Suppl_2/1971.1
- [208] Horneff G, Ganzer G, Foeldvari I i wsp. Long term pharmacovigilance of biologics for juvenile idiopathic arthritis: The Biker registry. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018 77 Supplement 2 (488-489).
- [209] Otten MH, Anink J, Prince F i wsp. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: Results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015 74:7 (1379-1386).
- [210] Otten M.H., Anink J., Prince F.H.M i wsp. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: Results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014.
- [211] Pontikaki I, Romano M, Gattinara M i wsp. Which AES of biological therapy led to discontinuation of treatment in an open monocentric long-term prospective study of 377 JIA patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013 72 SUPPL. 3.
- [212] Murias S, Remesal A, Latorre L i wsp. Switching to an alternative biological agent in juvenile idiopathic arthritis (II). *Pediatric Rheumatology* 2011 9 SUPPL. 1.
- [213] Ebach F, Klein A, Ganzer G i wsp. Adverse events of special interest upon biologics for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology* 2018 16 Supplement 2.
- [214] Horneff G, Peitz J, Kekow J i wsp. Anakinra for first line steroid free treatment in systemic onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatric Rheumatology* 2017 15 Supplement 1.
- [215] Swart JF, Barug D, Möhlmann M i wsp. The place of the interleukin-1-receptor antagonist Anakinra in the treatment of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2011; 29:446.
- [216] Sota J, Insalaco A, Cimaz R i wsp. Drug retention rate and predictive factors of drug survival for interleukin-1 inhibitors in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Frontiers in Pharmacology* 2019 9:JAN Article Number 1526.
- [217] Meyer A, Tebacher M, Beau-Salinas F i wsp. Anakinra might cause acute hepatitis in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis and adult onset still disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013 72 SUPPL. 3.
- [218] Price M, Killeen O. Anakinra and juvenile idiopathic arthritis (JIA) - The Irish paediatric experience to date. *Irish Journal of Medical Science* 2011 180 SUPPL. 5 (S197-S198).
- [219] Varas B, Amil I, Román A, Gárnir M i wsp. Treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis (JIAs). Where are we? *Clinical and Experimental Rheumatology* 2011 29:2 (463-464).
- [220] Melki I, Djadi-Prat J, Prieur AM i wsp. Systemic onset Juvenile Idiopathic Arthritis (SoJIA): A monocentric study of 114 patients. *Pediatric Rheumatology* 2011 9 SUPPL. 1.
- [221] Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH i wsp. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis & rheumatism*. 2012;63(2), 545-555.
- [222] Huizinga T, Nigrovic P, Ruderman E i wsp. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: Report of forty-six patients from an international multicenter series - Commentary. *International Journal of Advances in Rheumatology* 2011 9:2 (66-67).
- [223] Emminger W., Ulbrich A., Pernetzky-Hintringer E i wsp. Biologics acting against interleukin 1 may reduce corticosteroid dependence in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology* 2011 9 SUPPL. 1
- [224] Emminger W., Dufek S., Pernetzky-Hintringer E i wsp. Anakinra and canakinumab in children suffering from systemic onset juvenile idiopathic arthritis, from cryopyrin associated fever syndromes or from recurrences of pericardial effusion. *Annals of the Rheumatic Disease* 2013 71 SUPPL. 3.

- [225] Calvo I, Marvillet I, López B i wsp. Efficacy and security of anakinra treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: "Initial results from a register of two pediatric rheumatologic units from Spain". *Annals of the Rheumatic Disease* 2013 71 SUPPL. 3
- [226] Punaro M, Gotte A, Stoll M i wsp. PREs-FINAL-2178: Clinical and microarray follow-up of SJIA patients treated with anakinra over the past 10 years in a single institution. *Pediatric Rheumatology* 2013 11 SUPPL. 2.
- [227] Gonzalez Fernandez MI, Bou R, Silvia R i wsp. PREs-FINAL-1005: Hypertransaminasemia in systemic juvenile idiopathic arthritis during anti-interleukin 1 treatment. *Pediatric Rheumatology* 2013 11 SUPPL. 2.
- [228] Fernandez-Silveira L, Gonzalez M, Calvo I i wsp. Treatment with anti IL-1 and infectious complications in paediatric patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014 73 SUPPL. 2.
- [229] Marinsek N., Patel D., Wulffraat N. Compliance and treatment satisfaction with biological treatments for systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA). *Value in Health* 2017 20:9 (A558-A559).
[https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(17\)31242-1/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(17)31242-1/fulltext)
- [230] Horneff G, Ganser G, Hospach T i wsp. Pharmacovigilance of biologics for systemic juvenile idiopathic arthritis patients by the German biologics registry. *Arthritis and Rheumatology* 2018 70 Supplement 9 (1553-1554).
- [231] Klein A., Hospach A., Foeldvari I., Horneff G. Anakinra first-or second-line in systemic juvenile idiopathic arthritis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018 77 Supplement 2 (482-).
- [232] Pardeo M., Bracaglia C, Tulone A i wsp. Early treatment with anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019 78 Supplement 2 (100).
- [233] Pardeo M., Bracaglia C., Tulone A i wsp. Early treatment with anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology* 2019 17 Supplement 1.
- [234] Livermore P, Woo P. Experience of one UK site presenting a closer examination of safety and efficacy of Anakinra (Kineret) in systemic juvenile idiopathic arthritis. Poster Abstract at PREs congress London 2008.
- [235] Canna S, Frankovich J, Higgins G i wsp. Acute hepatitis in three patients with systemic juvenile idiopathic arthritis taking interleukin-1 receptor antagonist. *Pediatric Rheumatology* 2009, 7, Article Number 21.
- [236] Punaro L, Gotte AC, Blankenship DN i wsp. Clinical and microarray follow-up of SOJIA patients treated with anakinra: Lessons learned over the past 7 years. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2011 29:2 (367-).
- [237] Otten MH, Prince FH, Anink J i wsp. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):721-7.
- [238] Otten MH, Prince FH, Anink J. i wsp. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis; results from the Dutch national ABC register. *Annals of the Rheumatic Disease* 2013 71 SUPPL. 3.
- [239] Murias S, Remesal A, Salido C i wsp. Our experience with anakinra treatment in a tertiary centre. *Annals of the Rheumatic Disease* 2013 71 SUPPL. 3.
- [240] Tejera B., Riveros A., Grados D i wsp. Biological treatment of still's disease. Report of seven patients. *Annals of the Rheumatic Disease* 2013 71 SUPPL. 3.
- [241] Woerner A, Uettwiller F, Melki I i wsp. PREs-FINAL-2133: Drug survival and switching of biological agents in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology* 2013 11 SUPPL. 2.
- [242] Wörner A, Uettwiller F, Melki I i wsp. Drug survival and switching of biological agents in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Swiss Medical Weekly* 2014 144 SUPPL. 203 (4S-5S)
- [243] Eloseily EM, Weiser P, Crayne CB i wsp. Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep 12. doi: 10.1002/art.41103.
- [244] Grom A, Quartier P, Ruperto N i wsp. Canakinumab in biologic-naïve versus previously biologic-exposed systemic juvenile idiopathic arthritis patients: Efficacy results from a 12 week pooled post hoc analysis. *Arthritis and Rheumatology* 2014 66 SUPPL. 10 (S999-).

- [245] Pontikaki I, Gerloni V, Gattinara M, Fantini F. Anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis (soJIA) non responsive to antiTNF. Poster Abstract at PReS congress London 2008. *Pediatr Rheumatol* 2008;6(Suppl 1):30. <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/1546-0096-6-S1-P30>
- [246] Dall'Ara, F, M Frassi, A Tincani and P Airo. A retrospective study of patients with adult-onset still's disease: Is pericarditis a possible predictor for biological disease-modifying anti-rheumatic drugs need? *Clin Rheumatol*. 2016;35(8):2117-2123.
- [247] Kearsley-Fleet L, De Cock D, Baildam E i wsp. Short-term outcomes in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis treated with either tocilizumab or anakinra in a real-world setting in The United Kingdom. *Arthritis and Rheumatology* 2017 69 Supplement 10.
- [248] Kearsley-Fleet L, De Cock D, Baildam E i wsp. Short-term outcomes in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis treated with either tocilizumab or anakinra in a real-world setting in the United Kingdom. *Rheumatology (United Kingdom)* 2017 56 Supplement 6 (vi4-vi5).
- [249] Kalliolias GD, Georgiou PE, Antonopoulos IA i wsp. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):842-3.
- [250] Néel A, Wahbi A, Tessoulin B i wsp. Diagnostic and management of life-threatening Adult-Onset Still Disease: a French nationwide multicenter study and systematic literature review. *Crit Care*. 2018;22(1):88. doi: 10.1186/s13054-018-2012-2.
- [251] Kim JJ, Joo YB, Yoo DH i wsp. Treatment trend of biologic agents in Korean patients with adult onset still's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014 73 SUPPL. 2.
- [252] Laskari K, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Efficacy and long-term follow-up of IL-1R inhibitor anakinra in adults with Still's disease: a case-series study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R91.
- [253] Sozeri B., Aktay Ayaz N., Batu E.D. i wsp. The systemic onset Juvenile Idiopathic Arthritis national registry in Turkey: A preliminary report. *Pediatric Rheumatology* 2017 15 Supplement 1.
- [254] Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL i wsp. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(5):745-52.
- [255] Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D i wsp. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2015:10.
- [256] Ricart S, Calzada J, Torrente V. i wsp. Anakinra for systemic onset juvenile idiopathic arthritis: Experience as a second versus first line treatment. *Pediatric Rheumatology* 2011 9 SUPPL. 1.
- [257] Yazici A., Dalkılıç E., Birlik M i wsp. Use of biological dmards in patients with adult-onset still's disease: Results from turkbio registry. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020 79:SUPPL 1 (1229-).
- [258] Maniscalco V, Abu-Rumeileh S, Mastrolia MV i wsp. The off-label use of anakinra in pediatric systemic autoinflammatory diseases. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 2020 12.
- [259] Pardeo M., Bracaglia C., Tulone A i wsp. Early treatment with anakinra in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatology* 2019 71 Supplement 10 (4777-4778)
- [260] Shenoi S, Horneff G, Cidon M i wsp. The burden of systemic juvenile idiopathic arthritis for patients and caregivers: an international survey and retrospective chart review. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2018;36(5):920-928.
- [261] Taryn Youngstein, Patrycja Hoffmann 2, Ahmet Gül i wsp. International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Dec 1;56(12):2102-2108.
- [262] Sota J, Rigante D, Insalaco A i wsp. Anakinra drug retention rate and predictive factors of drug survival in systemic juvenile idiopathic arthritis and adult onset Still's disease. *Pediatric Rheumatology*, 2019; 17 Supplement 1/ *Frontiers in Pharmacology* 2019 10:JULY Article Number 918.
- [263] Remesal A, Merino R, Casado R i wsp. Anti-interleukin-1 treatment in SoJIA patients carrying or not MEFV mutations. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2011;29:2 (399).
- [264] Jørgensen SE, Christiansen M, Høst C i wsp. Systemic juvenile idiopathic arthritis and recurrent macrophage activation syndrome due to a CASP1 variant causing inflammasome hyperactivation. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 1;59(10):3099-3105. doi: 10.1093/rheumatology/keaa242.

- [265] Aydin FA, Kurt T, Tegoş N. What Has Changed Over the Last Decade in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis?. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2021, 15(1), 65-71.
- [266] Chi H, Wang Z, Meng J i wsp. A Cohort Study of Liver Involvement in Patients With Adult-Onset Still's Disease: Prevalence, Characteristics and Impact on Prognosis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:621005. Published 2020 Dec 23. doi:10.3389/fmed.2020.621005
- [267] Drechsel P, Stüdemann K, Niewerth M, i wsp. Pregnancy outcomes in DMARD-exposed patients with juvenile idiopathic arthritis-results from a JIA biologic registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Mar 1;59(3):603-612. doi: 10.1093/rheumatology/kez309.
- [268] Giancane G, Papa R, Vastert S i wsp. Long-term safety of anakinra in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis from the pharmachild registry. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021 80:SUPPL 1 (98-99)
- [269] Egeli B, Ugurlu S. Adult-onset still's disease: A single-center experience. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021 80:SUPPL 1 (966-).
- [270] Yurttaş B, Egeli B, Guzelant Ozkose G, Ugurlu S. Biologic treatment of adult-onset still's disease: A single center experience. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021 80:SUPPL 1 (974-).

Badania dla tocilizumabu nieprzydatne do porównania pośredniego z anakinrą

- [271] Kaneko Y, Kameda H, Ikeda K i wsp. Tocilizumab in patients with adult-onset still's disease refractory to glucocorticoid treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1720-1729.
- [272] Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z i wsp. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1110-7.
- [273] Mallalieu NL, Wimalasundera S, Hsu JC i wsp. Intravenous dosing of tocilizumab in patients younger than two years of age with systemic juvenile idiopathic arthritis: results from an open-label phase 1 clinical trial. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):57.
- [274] Tang X. The effect and safety of tocilizumab in refractory systemic JIA. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2016 19 Supplement 2 (158)
- [275] Li H, Zeng H. The efficient regulation of tocilizumab for the expression of CD4+/CD8+ T/CD19 + B cells and the immunoglobulin in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017 76 Supplement 2 (1189).
- [276] Yokota S, Imagawa T, Mori M i wsp. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371(9617):998-1006.
- [277] De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N i wsp. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA): 12-week data from the Phase 3 TENDER trial. *Clinical and experimental rheumatology*. 2011; 29(2): 371-371.

N. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [278] ChPL RoActemra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf (listopad 2020).
- [279] Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martinon F i wsp. Pathogenesis of adult-onset still's disease: New insights from the juvenile counterpart. *Immunol Res*. 2015;61(1-2):53-62.
- [280] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Raport nr : AOTMiT-BOR-434-7/2015. 2015.
- [281] <https://www.niams.nih.gov/health-topics/juvenile-arthritis#1>. (listopad 2020).
- [282] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 23/2018. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/011/REK/RP_23_2018_Humira.pdf (styczeń 2010)
- [283] Owilia MB, Mehrpoor G. Adult-onset Still's disease: A review. *Indian J Med Sci*. 2009; 63(5):207-21.

- [284] Akkara Veetil BM, Yee AH, Warrington KJ, i wsp. Aseptic meningitis in adult onset Still's disease. *Rheumatol Int.* 2012;32(12):4031-4034.
- [285] Rutkowska-Sak L, Majdan M, Tłustochowicz M i wsp. Przewlekłe zapalenia stawów – przejście od reumatologa pediatri do reumatologa dorosłych. Zalecenia Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii (zalecenia w kontekście uwarunkowań związanych z przestrzeganiem zapisów programów terapeutycznych). *Reumatologia.* 2013; 51(4): 259-264.
- [286] Rutkowska-Sak L, Gietka P. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Reumatologia.* 2016; supl. 1: 76-79.
- [287] Clinical Commissioning Policy Statement: Biologic Therapies for the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). NHS England E03X04. 2015.
- [288] DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T i wsp. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(7):1001-1010.
- [289] Ringold S, Weiss PF, Beukelman T i wsp. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2499-2512.
- [290] Cellucci T, Guzman J, Petty RE i wsp. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis 2015: A Position Statement from the Pediatric Committee of the Canadian Rheumatology Association. *J Rheumatol.* 2016;43(10):1773-1776.
- [291] Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M i wsp.. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 2012;142: 176–193.
- [292] Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A i wsp. THU0569 management of adult-onset still's disease (aosd) with il-1 inhibitors: evidence-and consensus-based statements by a panel of italian experts. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:575-576 [abstrakt].
- [293] Hinze CH, Holzinger D, Lainka E4 i wsp. Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018 Jan 22;16(1):7.
- [294] Mavragani CP, Spyridakis EG, Koutsilieris M. Adult-onset Still's disease: from pathophysiology to targeted therapies. *International Journal of Inflammation.* 2012; 2012:1-10.
- [295] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Kineret® (anakinra) we wskazaniu; młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym. Opracowanie w sprawie finansowania w ramach RDTL. Nr OT.422.47.2019. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/130/RPT/OT.422.47.2019_Kineret_uMIZS_BIP.pdf (listopad 2020).
- [296] Żuber Z. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Pediatrica po dyplomie.* 2012;16(2):23-32.
- [297] Roche. Background Information. Systemic juvenile idiopathic arthritis. 2011.
- [298] Szczeklik A., Gajewski P. Interna Szczeklika 2017. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna. 2017:1794. ISBN 978-83-7430-517-4.
- [299] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_pl.pdf (listopad 2020).
- [300] Ofierska-Sujkowska G, Jagodzińska-Kalinowska K, Matusewicz W. i wsp. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Lek w Polsce* 2012; 03: 26–33.
- [301] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (listopad 2020).
- [302] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org (listopad 2020).
- [303] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions.* 2011.03. wersja 5.1.0.
- [304] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie

refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (wrzesień 2021).

- [305] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna. 2008.
- [306] Analiza Problemu Decyzyjnego dla produktu leczniczego Kineret® opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o., Sp. Komandytowa.
- [307] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (listopad 2020).
- [308] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
- [309] Proponowany zmodyfikowany o zapisy dla anakinry program lekowy B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.
- [310] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-sierpnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2021-r> (wrzesień 2021).
- [311] http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/130/RPT/OT.422.47.2019_Kineret_uMIZS_BIP.pdf
- [312] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Clinical Epidemiology, 1997; 50(6): 683–691.
- [313] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [314] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. British Medical Journal, 2003; 326(7387): 472.
- [315] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. Medical Care, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.
- [316] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borriell J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. International Journal of Clinical Practice, 2009; 63(6):841-854.
- [317] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Statistics in Medicine, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [318] Brinn M, Hillenbrand K. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów. Pediatria po Dyplomie, 2012, 1. <https://podyplomie.pl/pediatrica/12228,dlugotrwaale-stosowanie-kortykosteroidow> (listopad 2020).
- [319] Yokota S, Mori M, Imagawa T i wsp. Proposal for juvenile idiopathic arthritis guidance on diagnosis and treatment for primary care pediatricians and nonpediatric rheumatologists (2007). Mod Rheumatol. 2007;17:353-363.

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Sposób refundacji komparatora dla anakinry na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na wrzesień 2021) [310].	47
Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania anakinry w leczeniu uMIZS oraz AOSD, u pacjentów z aktywną chorobą pomimo leczenia GKS (uMIZS), GKS i DMARDs (uMIZS, AOSD) lub GKS, DMARDs i lekami z programu lekowego B.33 (uMIZS, AOSD) (kolorem szarym oznaczono badania, w których część uczestników stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 8 miesiąca do 2 roku życia).	50
Tabela 3. Opis metodyki badania ANAJIS (faza RCT+faza przedłużona) [1]-[2].	58
Tabela 4. Skuteczność kliniczna anakinry w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z uMIZS – pacjenci z odpowiedzią na leczenie (parametry dychotomiczne), w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc (analiza ITT) [1].	60
Tabela 5. Skuteczność kliniczna anakinry w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z uMIZS – pacjenci z odpowiedzią na leczenie (parametry ciągłe), w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc (analiza ITT) [1].	62
Tabela 6. Skuteczność kliniczna anakinry w porównaniu w populacji pacjentów z uMIZS – parametry kliniczne i biologiczne w momencie randomizacji (D1), na poszczególnych wizytach (M1 – koniec fazy RCT i początek fazy przedłużonej; M2, M3 i M6 – miesiące 2, 3 i 6 w fazie przedłużonej) i w momencie zakończenia otwartej fazy przedłużonej (M12) [1].	67
Tabela 7. Bezpieczeństwo stosowania anakinry w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z uMIZS – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc (analiza ITT) [1].	69
Tabela 8. Bezpieczeństwo stosowania anakinry w populacji pacjentów z uMIZS – zdarzenia niepożądane, w czasie otwartej, przedłużonej fazy badania (do 12 miesiąca terapii) [1].	70
Tabela 9. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa anakinry względem tocilizumabu, w populacji pacjentów z aktywnym uMIZS pomimo stosowania GKS (oraz DMARDs)*.	75
Tabela 10. Porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów z uMIZS zrekrutowanych do badań ANAJIS [1]-[2] i TENDER [3]-[5].	78
Tabela 11. Skuteczność kliniczna anakinry w porównaniu pośrednim z tocilizumabem (poprzez placebo) w populacji pacjentów z uMIZS – odpowiedź na leczenie (parametry dychotomiczne), w okresie leczenia wynoszącym 1 miesiąc [1] lub 3 miesiące [3].	80
Tabela 12. Skuteczność kliniczna anakinry w porównaniu pośrednim z tocilizumabem (poprzez placebo) w populacji pacjentów z uMIZS – poszczególne składowe odpowiedzi na leczenie (parametry ciągłe) - zestawienie, w okresie leczenia wynoszącym 1 miesiąc [1] lub 3 miesiące [3], [5].	81
Tabela 13. Bezpieczeństwo stosowania anakinry w porównaniu pośrednim z tocilizumabem (poprzez placebo) w populacji pacjentów z uMIZS – profil bezpieczeństwa, w okresie leczenia wynoszącym 1 miesiąc [1] lub 3 miesiące [3].	83
Tabela 14. Skuteczność stosowania anakinry w porównaniu z tocilizumabem w populacji pacjentów uMIZS – punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok [27].	86
Tabela 15. Skuteczność stosowania anakinry w porównaniu z tocilizumabem w populacji pacjentów uMIZS – punkty końcowe z zakresu satysfakcji związanej z leczeniem (ocena dokonana przez opiekunów dzieci z uMIZS) [28].	89
Tabela 16. Porównanie charakterystyki badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania anakinry w leczeniu pacjentów z uMIZS (kolorem szarym oznaczono badania, w których część uczestników stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 8 miesiąca do 2 roku życia).	93
Tabela 17. Zestawienie wyników z zakresu odpowiedzi na leczenie z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z uMIZS leczonych anakinrą, po niepowodzeniu leczenia GKS lub GKS i DMARDs lub GKS i DMARDs i leków z programu lekowego B.33 (kolorem szarym oznaczono badania, w których część uczestników stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 8 miesiąca do 2 roku życia).	104
Tabela 18. Zestawienie wyników z zakresu odsetka pacjentów z poszczególnymi objawami systemowymi (gorączką i wysypką) oraz nieprawidłowym poziomem markerów stanu zapalnego, przed i po terapii anakinrą, z badań o niższej wiarygodności,	

przeprowadzonych w populacji pacjentów z uMIZS, po niepowodzeniu leczenia GKS lub GKS i DMARDs lub GKS i DMARDs i leków z programu lekowego B.33 (kolorem szarym oznaczono badania, w których część uczestników stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 8 miesiąca do 2 roku życia).	109
Tabela 19. Zestawienie wyników dotyczących zmiany poziomu markerów stanu zapalnego (ESR, CRP) przed i po terapii anakinrą, z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z uMIZS, po niepowodzeniu leczenia GKS lub GKS i DMARDs lub GKS i DMARDs i leków z programu lekowego B.33 (kolorem szarym oznaczono badania, w których część uczestników stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 8 miesiąca do 2 roku życia).	112
Tabela 20. Zestawienie wyników dotyczących średniej liczby z tkliwych i obrzękniętych stawów przed i po terapii anakinrą, z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z uMIZS, po niepowodzeniu leczenia GKS lub GKS i DMARDs lub GKS i DMARDs i leków z programu lekowego B.33 (kolorem szarym oznaczono badania, w których część uczestników stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 8 miesiąca do 2 roku życia).	114
Tabela 21. Zestawienie wyników dotyczących stosowania GKS przed i po terapii anakinrą, z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z uMIZS, po niepowodzeniu GKS lub GKS i DMARDs lub GKS i DMARDs i leków z programu lekowego B.33 (kolorem szarym oznaczono badania, w których część uczestników stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 8 miesiąca do 2 roku życia).	117
Tabela 22. Zestawienie wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa anakinry, z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z uMIZS, po niepowodzeniu leczenia GKS lub GKS i DMARDs lub GKS i DMARDs i leków z programu lekowego B.33 (kolorem szarym oznaczono badania, w których część uczestników stanowili pacjenci w przedziale wiekowym od 8 miesiąca do 2 roku życia).	120
Tabela 23. Opis metodyki badania NordicAOSD05 (faza RCT+faza przedłużona) [36]-[39].	124
Tabela 24. Skuteczność kliniczna anakinry w porównaniu z DMARDs w populacji pacjentów z AOSD – pacjenci z odpowiedzią na leczenie (parametry dychotomiczne), w okresie obserwacji wynoszącym do 24 tygodni (analiza ITT) [36].	126
Tabela 25. Skuteczność kliniczna anakinry w porównaniu z DMARDs w populacji pacjentów z AOSD – pacjenci u których możliwe było zaprzestanie stosowania doustnych GKS, w okresie obserwacji wynoszącym do 24 tygodni (analiza ITT) [36].	127
Tabela 26. Bezpieczeństwo stosowania anakinry w porównaniu z DMARDs w populacji pacjentów z AOSD – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie fazy RCT (analiza ITT) [36].	129
Tabela 27. Skuteczność stosowania anakinry w porównaniu z tocilizumabem w populacji pacjentów AOSD – parametry kliniczne i laboratoryjne w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok [40]-[41].	132
Tabela 28. Skuteczność stosowania anakinry w porównaniu z tocilizumabem w populacji pacjentów AOSD [44].	136
Tabela 29. Jednoczynnikowa analiza czynników predykcyjnych dobrej odpowiedzi terapeutycznej na anakinrę lub tocilizumab w populacji pacjentów AOSD [44].	138
Tabela 30. Opóźnienie w przerwaniu stosowania GKS i odpowiedź na leczenie anakinrą i tocilizumabem w populacji pacjentów AOSD [44].	139
Tabela 31. Prawdopodobieństwo odstawienia GKS w zależności od terapii lekiem biologicznym (anakinrą lub tocilizumabem) w populacji pacjentów AOSD [44].	140
Tabela 32. Przyczyny przerwania terapii lekami biologicznymi w populacji pacjentów AOSD [45].	142
Tabela 33. Porównanie charakterystyki badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania anakinry w leczeniu pacjentów z AOSD*; w przypadku wcześniejszych terapii uwzględniono dane dotyczące GKS, DMARDs/leków immunosupresyjnych i leków biologicznych, tofacitinibu, baricitinibu.	146
Tabela 34. Zestawienie wyników z zakresu odpowiedzi na leczenie z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z AOSD leczonych anakinrą, po niepowodzeniu leczenia GKS i DMARDs lub GKS, DMARDs i lekami z programu lekowego B.33.	155
Tabela 35. Zestawienie wyników z zakresu odsetka pacjentów z poszczególnymi objawami systemowymi (gorączką i wysypką) oraz nieprawidłowym poziomem markerów stanu zapalnego, przed i po terapii anakinrą, z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z AOSD, po niepowodzeniu leczenia GKS i DMARDs lub GKS, DMARDs i lekami z programu lekowego B.33.	161

Tabela 36. Zestawienie wyników dotyczących zmiany poziomu markerów stanu zapalnego (ESR, CRP) przed i po terapii anakinrą, z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z AOSD, po niepowodzeniu leczenia GKS i DMARDs lub GKS, DMARDs i lekami z programu lekowego B.33.	164
Tabela 37. Zestawienie wyników dotyczących średniej liczby tkliwych i obrzękniętych stawów przed i po terapii anakinrą, z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z AOSD, po niepowodzeniu leczenia GKS i DMARDs lub GKS, DMARDs i lekami z programu lekowego B.33.	166
Tabela 38. Zestawienie wyników dotyczących stosowania GKS przed i po terapii anakinrą, z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z AOSD, po niepowodzeniu leczenia GKS i DMARDs lub GKS, DMARDs i lekami z programu lekowego B.33.	168
Tabela 39. Zestawienie wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa anakinry, z badań o niższej wiarygodności, przeprowadzonych w populacji pacjentów z AOSD, po niepowodzeniu leczenia GKS i DMARDs lub GKS, DMARDs i lekami z programu lekowego B.33.	172
Tabela 40. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg z chorobą Still'a, w tym postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i chorobą Still'a u dorosłych.	244
Tabela 41. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg z chorobą Still'a, w tym postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i chorobą Still'a u dorosłych (data ostatniego pierwotnego przeszukania: 18.11.2020; aktualizacja: 6.09.2021).	245
Tabela 42. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg z chorobą Still'a, w tym postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i chorobą Still'a u dorosłych (data ostatniego przeszukania: 18.11.2020).	248
Tabela 43. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	255
Tabela 44. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania anakinry w leczeniu pacjentów z uMIZS i AOSD, z aktywną chorobą pomimo stosowania wcześniejszych terapii.	260
Tabela 45. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie ANAJIS [1]-[2].	302
Tabela 46. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie TENDER [3]-[5], na podstawie danych z referencji [3].	303
Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie NordicAOSD05 [36]-[39] na podstawie danych z referencji [36].	303
Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7], na podstawie publikacji pełnotekstowej [6], zawierającej nowsze dane dla większej liczby pacjentów.	304
Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Gattorno i wsp. 2011 [8] /Naselli i wsp. 2011 [10], [9].	305
Tabela 50. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Sag i wsp., 2018/2019 [11]-[12].	305
Tabela 51. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Gattorno i wsp. 2008 [13].	306
Tabela 52. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Saccomanno i wsp., 2019 [14]/ Tibaldi i wsp., 2018, [15], 2019 [16], na podstawie danych z referencji [14].	307
Tabela 53. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Pascual i wsp., 2005 [17].	308
Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Miettunen i wsp., 2011 [18].	308
Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Klein i wsp. 2019 [19].	309
Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Zeft i wsp., 2009 [20].	309
Tabela 57. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Ohlsson i wsp. 2008 [21].	310
Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Gomes i wp., 2011 [22].	310

Tabela 59. Charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniu Pardeo i wsp. 2021 [23].	310
Tabela 60. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Lequerre i wsp. 2008 [29].	316
Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Lequerre i wsp. 2008 [29] – dalszy ciąg – dane zbiorcze.	317
Tabela 62. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Vitale i wsp. 2016 [30] – dane dla subpopulacji z uMIZS i AOSD.	318
Tabela 63. Charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniu NCT03265132 [31]-[35].	318
Tabela 64. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41].	319
Tabela 65. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43] – z uwagi na cel analizy w tabeli przedstawiono jedynie charakterystykę wyjściową dla pacjentów stosujących anakinrę lub tocilizumab.	319
Tabela 66. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Vercruysse i wsp. 2019 [44].	320
Tabela 67. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Farina i wsp. 2020 [45].	321
Tabela 68. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], na podstawie danych z pełnotekstowych referencji [46], przed i w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą.	322
Tabela 69. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], na podstawie danych z pełnotekstowej referencji [49].	324
Tabela 70. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], na podstawie publikacji pełnotekstowej [54].	325
Tabela 71. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], na podstawie publikacji pełnotekstowej [57].	326
Tabela 72. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Iliou i wsp. 2013 [59] (najważniejsze dane dla wszystkich pacjentów; w badaniu nie przedstawiono ogólnej charakterystyki wyjściowej dla subpopulacji leczonej anakinrą).	327
Tabela 73. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Sfriso i wsp. 2016 [60] (najważniejsze dane dla wszystkich pacjentów; w badaniu nie przedstawiono ogólnej charakterystyki wyjściowej dla subpopulacji leczonej anakinrą).	328
Tabela 74. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62].	328
Tabela 75. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Fitzgerald i wsp. 2005 [63].	329
Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Haraoui i wsp. 2004 [64].	329
Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Priori i wsp. 2008 [65].	329
Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Maria i wsp. 2014 [66] (charakterystyka dla ogólnej populacji N=8, spośród której 4 pacjentów leczonych było anakinrą).	330
Tabela 79. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67] (charakterystyka dla ogólnej populacji N=57, spośród której 6 pacjentów leczonych było anakinrą).	330
Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Franchini i wsp. 2010 [68] (charakterystyka dla ogólnej populacji N=57, spośród której 6 pacjentów leczonych było anakinrą).	331
Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Giampietro i wsp. 2013 [69].	332
Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Riera i wsp. 2011 [70] (najważniejsze dane dla wszystkich pacjentów; w badaniu nie przedstawiono ogólnej charakterystyki wyjściowej dla subpopulacji leczonej anakinrą).	332
Tabela 83. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Naumann i wsp. 2010 [71]; w momencie rozpoczęcia leczenia anakinrą i w ostatnim, dostępnym okresie obserwacji*.	333
Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Giampietro i wsp. 2010 [72].	334
Tabela 85. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Kotter i wsp. 2007 [99].	334
Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Ilowite i wsp. 2009 [118]-[120], na podstawie danych z referencji [118].	335
Tabela 87. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Smith i wsp. 2018 [121]-[122].	336
Tabela 88. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Kearsley-Fleet i wsp., 2019 [27].	337
Tabela 89. Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności.	340

Tabela 90. Wyniki z zakresu skuteczności anakinry w populacji pacjentów z MAS opornym na leczenie [18].....	345
Tabela 91. Charakterystyka parametrów klinicznych i laboratoryjnych pacjentów przed i czasie terapii anakinrą w badaniu Zeft i wsp., 2009 [20].....	347
Tabela 92. Kliniczne i laboratoryjne parametry oceny skuteczności terapii przed i w czasie stosowania anakinry w populacji pacjentów z uMIZS [21].....	348
Tabela 93. Odpowiedź na leczenie (CR- całkowita odpowiadź; PR – częściowa odpowiadź; NR – brak odpowiedzi), długość okresu terapii anakinrą, w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD [29].	354
Tabela 94. Kliniczne objawy i parametry badań laboratoryjnych przed i po rozpoczęciu terapii anakinrą, w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD [29].	359
Tabela 95. Skuteczność terapii anakinrą w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD [30].	361
Tabela 96. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej anakinry w porównaniu do placebo, w populacji pacjentów z uMIZS oraz AOSD [31].	363
Tabela 97. Wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa anakinry w porównaniu do placebo, w populacji pacjentów z uMIZS oraz AOSD [31].	366
Tabela 98. Skuteczność anakinry w leczeniu pacjentów z AOSD - informacje o różnych odpowiedziach w objawach stawowych między pacjentami leczonymi anakinrą nie później niż 6 miesięcy (część górna) i nie później niż 12 miesięcy (część dolna) od początku AOSD w porównaniu z pacjentami rozpoczynającymi leczenie później [47].....	370
Tabela 99. Skuteczność anakinry w leczeniu pacjentów z AOSD - różnice dotyczące wyniku Pouchota zmodyfikowanego przez Rau i wsp. (wynik układowy), zajęcie stawów i redukcja dawki GKS między pacjentami leczonymi anakinrą w ramach pierwszej linii leczenia a pacjentami uprzednio leczonymi konwencjonalnymi DMARDs (cDMARD) lub cDMARD + innymi lekami biologicznymi [47].	371
Tabela 100. Objawy kliniczne i laboratoryjne na początku leczenia anakinrą (ANK) wśród pacjentów poddawanych terapii anakinrą w ciągu i po 6 miesiącach od wystąpienia AOSD, pacjenci rozpoczynający terapię anakinrą w ciągu i po 12 miesiącach od wystąpienia AOSD, pacjenci leczeni ANK przed obydwojema cDMARD i lekami biologicznymi (najpierw ANK), pacjenci leczeni anakinrą po niepowodzeniu cDMARD i przed jakimkolwiek innym lekiem biologicznym (cDMARDs → ANK) oraz pacjenci, którym wcześniej podawano zarówno cDMARDs, jak i inne leki biologiczne (cDMARDs → leki biologiczne → ANK) [47].	372
Tabela 101. Skuteczność anakinry w leczeniu pacjentów z AOSD opornym na leczenie, w zależności od dominujących objawów choroby [49].	375
Tabela 102. Dawkowanie anakinry w zależności od długości terapii w populacji pacjentów z AOSD [28].	377
Tabela 103. Objawy kliniczne choroby i wyniki parametrów badań laboratoryjnych przed i podczas terapii anakinrą w populacji pacjentów z AOSD [28].	377
Tabela 104. Odsetek pacjentów z AOSD z klinicznymi i laboratoryjnymi objawami choroby w zależności od długości terapii anakinrą [57].	380
Tabela 105. Odsetek pacjentów z AOSD z przekroczeniem norm parametrów badań laboratoryjnych w zależności od długości terapii anakinrą [57].	380
Tabela 106. Pacjenci z AOSD stosujący jednocześnie GKS i DMARDs w skojarzeniu z anakinrą, w zależności od długości terapii [57].	381
Tabela 107. Status terapii anakinrą w populacji pacjentów z AOSD, w zależności od okresu obserwacji [57].	381
Tabela 108. Odsetek pacjentów z AOSD stosujących anakinrą w zależności od długości okresu obserwacji [57].	382
Tabela 109. Parametry kliniczne i laboratoryjne pacjentek z AOSD, przed i po 12 tygodniach terapii anakinrą [65].	386
Tabela 110. Leki stosowane na poszczególnych liniach leczenia i odnotowane zdarzenia niepożądane u 57 pacjentów z AOSD [67].	388
Tabela 111. Charakterystyka pacjentów w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą i w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji (po 23 miesiącach) [69].	390
Tabela 112. Odpowiedź na leczenie anakinrą w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji (po 23 miesiącach) [69].	391
Tabela 113. Stosowane leczenie w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji (po 23 miesiącach) w populacji pacjentów z AOSD [69].	391

Tabela 114. Parametry laboratoryjne u pacjentów z AOSD przed i w czasie terapii anakinrą [99].	395
Tabela 115. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych raportowanych u pacjentów z RZS, CAPS, FMF oraz chorobą Still'a podczas stosowania anakinry w postaci roztworu do wstrzykiwań z ampułkostrzykawką (Kineret®) [106].	398
Tabela 116. Ocena profilu bezpieczeństwa anakinry w porównaniu z placebo z badania Sobi.ANAKIN-301, w populacji pacjentów z chorobą Still'a (uMIZS i AOSD) [108].	417
Tabela 117. Raporty dotyczące działań niepożądanych występujących podczas leczenia anakinrą, zgłoszone bezpośrednio do <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> i WHO (VigiBase) [117] – stan na 1.12.11.2020.	428
Tabela 118. Zdarzenia niepożądane raportowane u co najmniej 5 chorych w jakiegokolwiek grupie, w populacji pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, w okresie leczenia wynoszącym: 12 tygodni w fazie run-in, 16 tygodni w fazie RCT i 12 miesięcy w otwartej fazie przedłużonej [118].	430
Tabela 119. Dane dotyczące stanu matki i dziecka po urodze, w populacji 5 pacjentek stosujących anakinrę w czasie ciąży [121]-[122].	435
Tabela 120. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie anakinry w pacjentów z uMIZS i AOSD, z aktywną chorobą pomimo stosowania GKS i/lub DMARDs.	436
Tabela 121. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania anakinry u pacjentów z uMIZS i AOSD.	464
Tabela 122. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie ANAJIS [1]-[2].	471
Tabela 123. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie TENDER [3]-[5].	471
Tabela 124. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie NordicAOSD05 [36]-[39].	472
Tabela 125. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie NCT03265132 [31]-[35].	473
Tabela 126. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Ilowite i wsp. 2009 [118].	473
Tabela 127. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – cz. I.	475
Tabela 128. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) cz. II.	476
Tabela 129. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. I.	478
Tabela 130. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. II.	479
Tabela 131. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. III.	479
Tabela 132. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. IV.	480
Tabela 133. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. V.	481
Tabela 134. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. VI.	482
Tabela 135. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. VII.	483
Tabela 136. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.	483
Tabela 137. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* (kontynuacja).	485
Tabela 138. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* (kontynuacja).	487
Tabela 139. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* (kontynuacja).	489
Tabela 140. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* (kontynuacja).	491
Tabela 141. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* (kontynuacja).	493
Tabela 142. Charakterystyka skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do niniejszego opracowania.	496
Tabela 143. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	500
Tabela 144. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [303].	500
Tabela 145. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [307].	501
Tabela 146. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[308].	501
Tabela 147. Formularz ekstrakcji danych z badań.	503

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) anakinry (produkt leczniczy Kineret®) stosowanej w leczeniu pacjentów z uMIZS i AOSD. .	250
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) anakinry (produkt leczniczy Kineret®) stosowanej w leczeniu pacjentów z chorobą Still'a (uMIZS i AOSD).	252
Schemat 3. Diagram selekcji badań RCT (zgodny z PRISMA) dla tocilizumabu, użytecznych pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego z anakinrą, w leczeniu pacjentów z chorobą Still'a (uMIZS i AOSD).	254

Spis rysunków

Rysunek 1. Dyspozycja pacjentów z otwartej fazy badania ANAJIS wraz z podziałem na osoby, które uzyskały odpowiedź na leczenia bądź nie. AE – zdarzenie niepożądane, SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane. *Dwóch pacjentów z grupy kontrolnej przerwało terapię w fazie RCT z powodu bólu podczas iniekcji; + Objawy prowadzące do zdiagnozowania choroby Leśnowskiego-Crohna krótko po 2 miesiącu badania; ++ Wzrost poziomu enzymów wątrobowych (transaminaz) ponad 5-krotnie powyżej górnej granicy normy w 6 miesiącu [1].	65
Rysunek 2. Zmiana średniej stosowanej dawki prednizonu (lub jego ekwiwalentu) względem wartości wyjściowej, w grupie badanej, stosującej anakinrę i w grupie kontrolnej, leczonej DMARDs w populacji pacjentów z AOSD [36].	127
Rysunek 3. Zmiana średniego stężenia białka CRP względem wartości wyjściowej, w grupie badanej, stosującej anakinrę i w grupie kontrolnej, leczonej DMARDs [36].	128
Rysunek 4. Zmiana jakości życia w aspekcie fizycznym i psychicznym w kwestionariuszu SF-36 względem stanu wyjściowego, w grupie badanej, stosującej anakinrę i w grupie kontrolnej, leczonej DMARDs w populacji pacjentów z AOSD [36].	129
Rysunek 5. Odpowiedź na leczenie anakinrą w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD, po 3 i 6 miesiącach dla poszczególnych komponentów wchodzących w skład odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR [analiza ITT] [29].	358
Rysunek 6. Zmiany stosowanej jednocześnie z anakinrą dawki prednizonu w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD [29].	359
Rysunek 7. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania anakinry względem tocilizumabu w populacji pacjentów u uMIZS – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów zdefiniowanych w badaniu dla głównego punktu końcowego.	466
Rysunek 8. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania anakinry względem tocilizumabu w populacji pacjentów u uMIZS – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACRpedi 30 i brak gorączki.	467
Rysunek 9. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania anakinry względem tocilizumabu w populacji pacjentów u uMIZS – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACRpedi 30.	468
Rysunek 10. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania anakinry względem tocilizumabu w populacji pacjentów u uMIZS – ryzyko przerwania badania z jakichkolwiek przyczyn.	469
Rysunek 11. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania anakinry względem tocilizumabu w populacji pacjentów u uMIZS – ryzyko przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych.	470

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Kineret® (anakinra, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) stosowanego w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg z chorobą Still'a, w tym postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) i chorobą Still'a u dorosłych (AOSD, ang. *Adult-Onset Still's Disease*),

Przeszukanie baz danych przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [301] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań [304]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby [REDACTED] ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – [REDACTED]). Stopień zgodności między analitykami wynosił 97,0%. Pierwotne wyszukiwania przeprowadzono w dniach 27-30.12.2019 roku oraz 17-18.11.2020, natomiast aktualizację przeszukania głównych baz przeprowadzono 6.09.2021 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących anakinry (produkt leczniczy Kineret®) stosowanego w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg z chorobą Stilla, w tym postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) i chorobą Stilla u dorosłych.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeglądów systematycznych, meta-analiz czy raportów HTA) oraz pierwotnych badań klinicznych.

Przeprowadzono szeroką strategię wyszukiwania, w ramach której nie zastosowano zawężenia do: wieku pacjentów, postaci choroby Stilla oraz wcześniej stosowanych terapii czy limitów związanych z rodzajem punktów końcowych – **badania spełniające zdefiniowane w tym zakresie kryteria włączenia wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji oraz analizy pełnych tekstów.**

Tabela 40. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg z chorobą Stilla, w tym postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i chorobą Stilla u dorosłych.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Still's Disease OR Still disease OR Stills Disease OR Adult-Onset Still Disease OR Adult Onset Still Disease OR Adult-Onset Stills Disease OR Adult Onset Stills Disease OR AOSD OR still's disease adult-onset OR Juvenile Arthritis OR systemic-onset juvenile idiopathic arthritis OR Juvenile-Onset Still Disease OR Juvenile Onset Still Disease OR Juvenile-Onset Stills Disease OR Juvenile Onset Stills Disease OR SoJIA OR Juvenile Systemic Arthritis OR systemic juvenile idiopathic arthritis OR Chauffard syndrome OR Still syndrome OR Still Chauffard disease</i>
AND	
Interwencja wnioskowana – anakinra (produkt leczniczy Kineret®)	<i>Anakinra OR Kineret OR Anril OR urine IL-1 inhibitor OR urine IL 1 inhibitor OR urine IL1 inhibitor OR IL1 febrile inhibitor OR IL-1Ra OR IL1Ra OR interleukin 1 inhibitor OR interleukin 1 receptor antagonist OR recombinant interleukin 1 receptor blocker OR recombinant interleukin 1 receptor blocking agent</i>
AND	
Interwencja opcjonalna (komparator) – tocilizumab, placebo	<i>Początkowo przeprowadzono szerokie przeszukanie medycznych baz danych dla anakinry we wnioskowanym wskazaniu, nie stosując ograniczeń do rodzaju komparatora; badania dotyczące porównania interwencji wnioskowanej i komparatorów wyodrębniano na etapie selekcji badań na podstawie pełnych tekstów.</i>

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Słowa kluczowe	
	<i>Z uwagi na to, że nie zidentyfikowano badań RCT porównujących bezpośrednio anakinrę względem tocilizumabu, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie badań RCT dla tocilizumabu, użytecznych pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego, w wykorzystaniem poniższych słów kluczowych dla tocilizumabu:</i> <i>Tocilizumab OR atilizumab OR Actemra OR Roactemra OR lusenex OR r 1569 OR r1569</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości oraz wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Reviews, Cochrane Protocols ("word variations have been searched").</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study, Case Reports; Baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").</i>
AND	
Język	English, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 41. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg z chorobą Still'a, w tym postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i chorobą Still'a u dorosłych (data ostatniego pierwotnego przeszukania: 18.11.2020; aktualizacja: 6.09.2021).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik (po aktualizacji)		
		PubMed ¹ [all fields]	Embase ² [all fields]	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	Still's Disease OR Still disease OR Stills Disease ^{1, 3} still AND s AND disease OR (still AND disease) OR (stills AND disease) ²	202 340	381 342	20 347
#2	Adult-Onset Still Disease OR Adult Onset Still Disease OR Adult-Onset Stills Disease OR Adult Onset Stills Disease ^{1, 3} 'adult onset' AND still AND disease OR (adult AND onset AND still AND disease) OR ('adult onset' AND stills AND disease) OR (adult AND onset AND stills AND disease) ²	5 203	11 641	1 603
#3	AOSD OR still's disease adult-onset ^{1, 3} aosd OR (still AND s AND disease AND 'adult onset') ²	1 995	3 079	103
#4	Juvenile Arthritis OR systemic-onset juvenile idiopathic arthritis ^{1, 3} juvenile AND arthritis OR ('systemic onset' AND juvenile AND	14 793	27 736	1 013

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik (po aktualizacji)		
		PubMed ⁴ [all fields]	Embase ² [all fields]	Cochrane ³ #
	<i>idiopathic AND arthritis</i>) ²			
#5	<i>Juvenile-Onset Still Disease OR Juvenile Onset Still Disease OR Juvenile-Onset Stills Disease OR Juvenile Onset Stills Disease</i> ^{1, 3} <i>'juvenile onset' AND still AND disease OR (juvenile AND onset AND still AND disease) OR ('juvenile onset' AND stills AND disease) OR (juvenile AND onset AND stills AND disease)</i> ²	14 936	1 625	117
#6	<i>SoJIA OR Juvenile systemic arthritis OR systemic juvenile idiopathic arthritis</i> ^{1, 3} <i>sojia OR (juvenile AND systemic AND arthritis) OR (systemic AND juvenile AND idiopathic AND arthritis)</i> ²	14 794	9 212	419
#7	<i>Chaffard syndrome OR Still syndrome OR Still Chaffard disease</i> ^{1, 3} <i>chaffard AND syndrome OR (still AND syndrome) OR (still AND chaffard AND disease)</i> ²	43 438	79 505	5 740
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	226 579	437 055	21 016
Interwencja wnioskowana				
#9	<i>Anakinra OR Kineret OR Anril</i> ^{1, 2, 3}	6 564	10 378	433
#10	<i>urine IL-1 inhibitor OR urine IL 1 inhibitor OR urine IL1 inhibitor</i> ^{1, 3} <i>urine AND 'il 1' AND inhibitor OR (urine AND il AND 1 AND inhibitor) OR (urine AND il1 AND inhibitor)</i> ²	5 550	1 422	180
#11	<i>IL1 febrile inhibitor OR IL-1Ra OR IL1Ra</i> ^{1, 3} <i>il1 AND febrile AND inhibitor OR 'il 1ra' OR il1ra</i> ²	9 036	8 767	706
#12	<i>interleukin 1 inhibitor OR interleukin 1 receptor antagonist</i> ^{1, 3} <i>'interleukin 1 inhibitor' OR (interleukin AND 1 AND receptor AND antagonist)</i> ²	24 263	24 954	3 397
#13	<i>recombinant interleukin 1 receptor blocker OR recombinant interleukin 1 receptor blocking agent</i> ^{1, 3} <i>recombinant AND interleukin AND 1 AND receptor AND blocker OR (recombinant AND interleukin AND 1 AND receptor AND blocking AND agent)</i> ²	139	6 056	113
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	27 568	38 969	3 013
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny – opracowania wtórne				
#15	#8 AND #14	823	2 987	242
#16	#15*	237	35	134
#17	#16^	200	34	-
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny – badania pierwotne – szerokie wyszukiwanie				
#18	#8 AND #14	823	2 987	242
#19	#18**	182	1 180	108
#20	#19^	164	1 116	-
Populacja + komparator – badania pierwotne do potencjalnego porównania pośredniego				
#21	<i>Tocilizumab OR atilizumab OR Actemra OR Roactemra OR lusinex</i> ^{1, 2, 3}	4 975	18 713	1 426
#22	<i>r 1569 OR r1569</i> ^{1, 3} <i>r AND 1569 OR r1569</i> ²	4 953	5 215	155
#23	#21 OR #22	4 795	23 915	1 569

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik (po aktualizacji)		
		PubMed ¹ [all fields]	Embase ² [all fields]	Cochrane ³ #
#24	#23 AND #8	690	3 204	234
#25	#24 &	36	164	168
#26	#25 ^	34	162	-

*Zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Word variations have been searched;

**Zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study, Case Reports; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched;

& zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched;

^język: English, Polish.

#Word variations have been searched, all text

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne (uwzględniające porównanie anakinry z placebo oraz z DMARDs) oraz nierandomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) anakinry w leczeniu pacjentów uMIZS oraz AOSD, opornych na leczenie GKS i DMARDs i/lub leki z programu lekowego B.33. Nie odnaleziono natomiast żadnych randomizowanych badań klinicznych dedykowanych porównaniu efektów działania anakinry z tocilizumabem, zarówno w populacji pacjentów z uMIZS jak i AOSD, w związku z czym przeprowadzono dodatkowe przeszukanie medycznych baz danych w celu identyfikacji badań dla tocilizumabu, użytecznych pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator (tj. placebo w populacji z uMIZS i DMARDs w populacji z AOSD).

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących anakinry (produkt leczniczy Kineret®) stosowanego w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg z chorobą Still'a, w tym postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i chorobą Still'a u dorosłych. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, następujących organizacji: *European League Against Rheumatism* (EULAR) oraz *American College of Rheumatology* (ACR), a także rejestry badań

klinicznych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 42. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg z chorobą Still'a, w tym postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i chorobą Still'a u dorosłych (data ostatniego przeszukania: 18.11.2020).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>anakinra</i>	81
Centre for Reviews and Dissemination (CRD) https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/	#1	<i>anakinra</i>	29
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>anakinra</i>	207
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>anakinra</i>	48
Health Canada (HC)	#1	<i>anakinra</i>	129
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>anakinra</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>anakinra</i>	17
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>anakinra</i>	8
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>anakinra</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>anakinra</i>	1
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>anakinra</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>anakinra</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB)	#1	<i>anakinra</i>	2
	#2	<i>Kineret</i>	1
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>anakinra AND (still disease)</i>	161
	#2	<i>anakinra AND (juvenile idiopathic arthritis)</i>	124
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>Anakinra AND (Still OR juvenile)</i>	8
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>anakinra AND (still OR juvenile)</i>	20
EULAR https://www.eular.org/index.cfm	#1	<i>anakinra</i>	19
ACR; https://www.rheumatology.org/	#1	<i>anakinra</i>	5

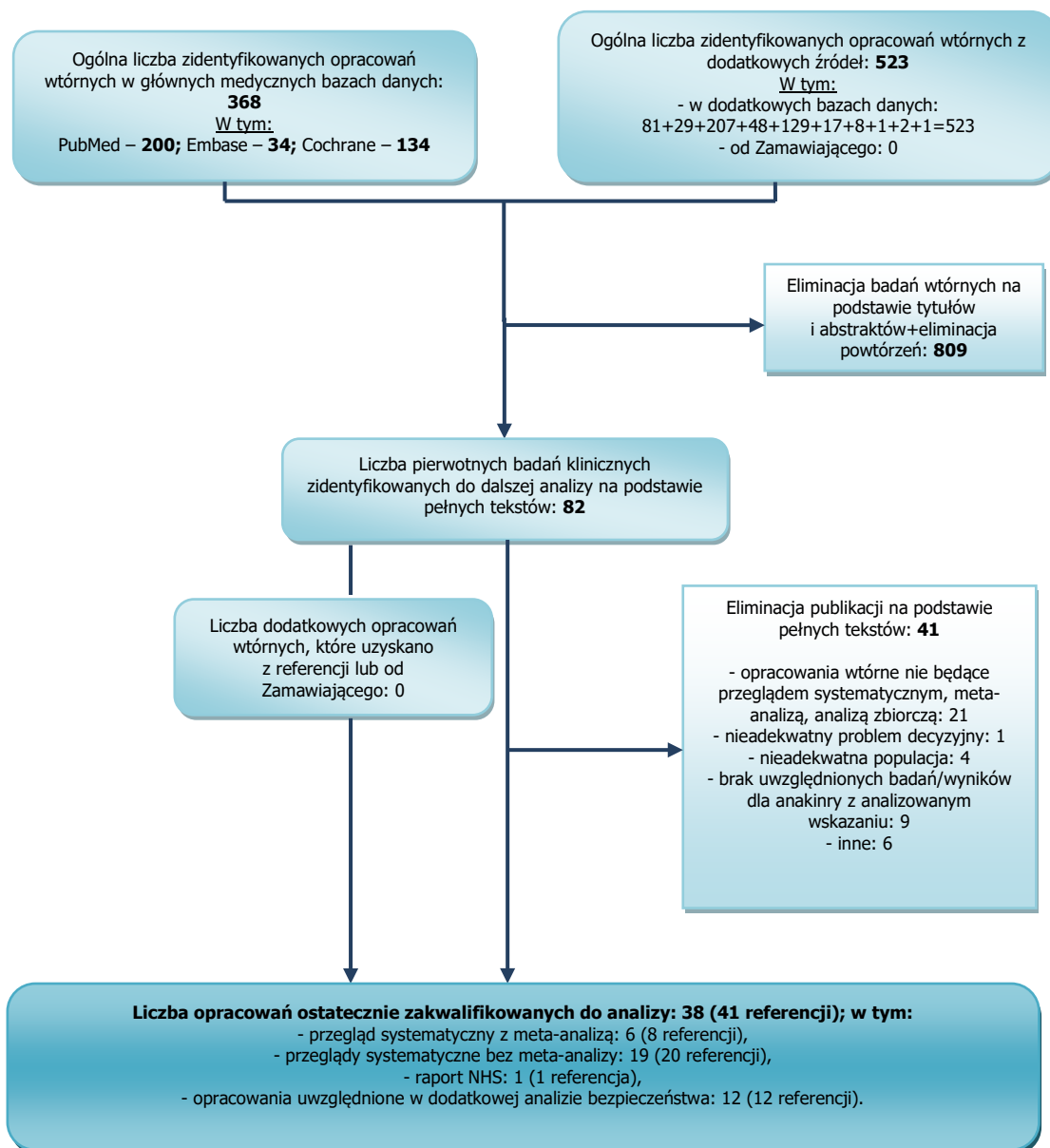
Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie ponad 2 tysiące (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych

w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej anakinry w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań (badań wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla anakinry w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD



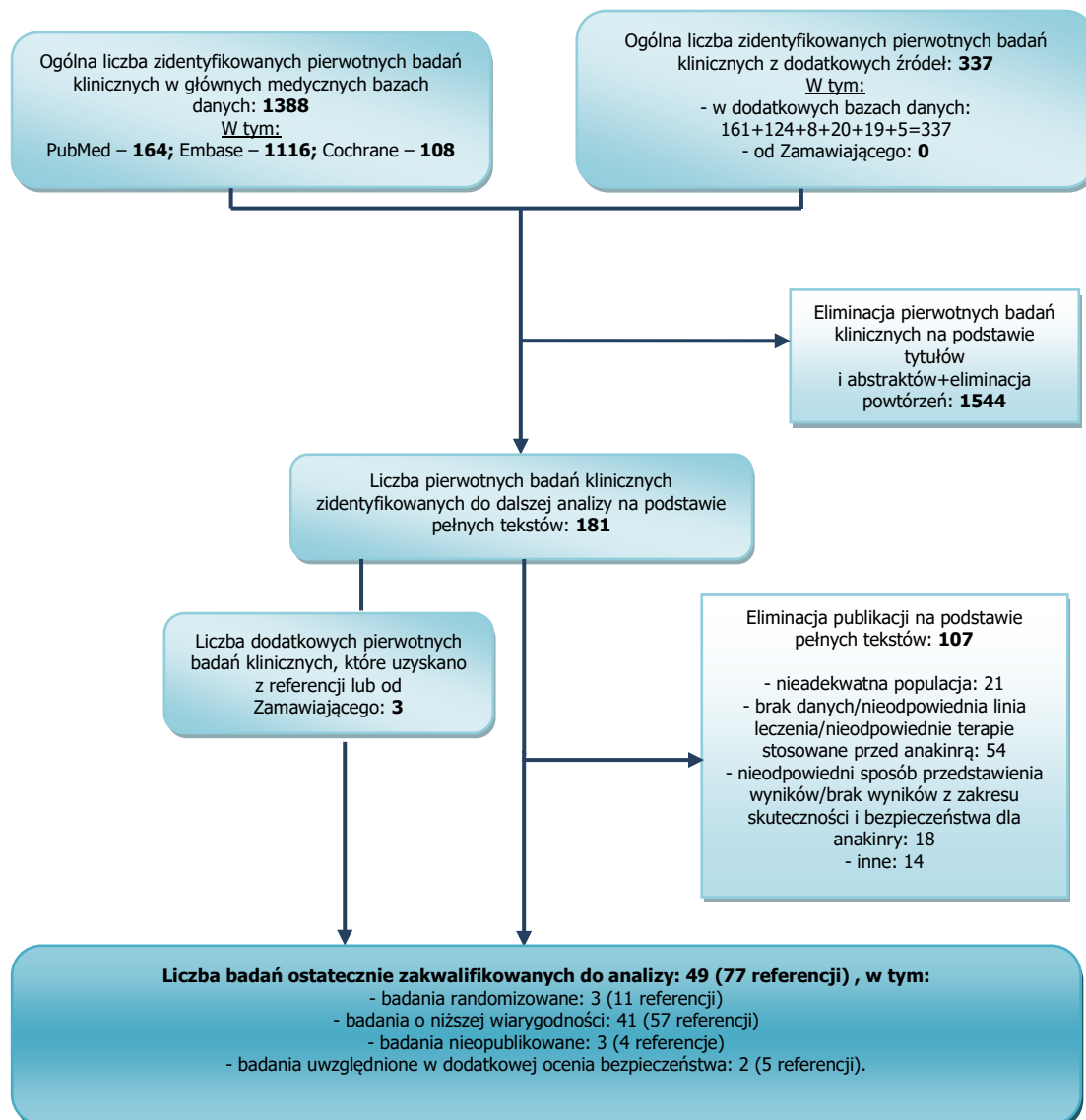
Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) anakinry (produkt leczniczy Kineret®) stosowanej w leczeniu pacjentów z uMIZS i AOSD.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 6 przeglądów systematycznych z meta-analizą: w tym 3 w populacji pacjentów z uMIZS (Otten i wsp., 2013 [86], Tarp i wsp. 2016 [81] opisany także w astrakcie konferencyjnym [82] i wcześniejszej publikacji [83], Song i Lee, 2021 [96]) i 3 w populacji pacjentów z AOSD (Ruscitti i wsp., 2017 [80], Hong i wsp., 2014 [85], Ruscitti i wsp. 2020 [93]);

- 19 przeglądów systematycznych bez meta analizy, w tym:
 - 7 w populacji pacjentów z uMIZS (Gartlehner i wsp., 2008 [74], Swart i wsp., 2010 [76], Sönmez i wsp. 2018 [78], Boom i wsp., 2015 [84], Diamantopoulos i wsp., 2013 [87], Kuemmerle-Deschner i wsp., 2019 [88], Anink i wsp., 2012 [89]),
 - 5 w populacji pacjentów z AOSD (Ramos-Casals i wsp., 2008 [73], Junge i wsp. 2017 [79], Zhou i wsp., 2018 [90], Homood i wsp., 2014 [94], Giacomelli i wsp. 2021 [95]);
 - 4 w populacji pacjentów z uMIZS oraz AOSD (Kallioli i wsp., 2008 [75], Moltó i Olive 2010 [77], Colafrancesco i wsp., 2019 [91], Vastert i wsp., 2019 [92]);
 - 2 opisy przypadków/serii przypadków z przeglądem literatury w populacji pacjentów z AOSD (Kötter i wsp., 2007 [99], Lenert i wsp., 2016 [100]-[101]),
 - 1 opis przypadków/serii przypadków z przeglądem literatury w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD (Aguar i wsp. 2015 [98]);
- 1 opracowanie wtórne nie oparte na przeglądzie systematycznym - raport: *NHS England*, 2014 [97];
- 12 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Kineret® [106], streszczenie oraz 3 pełne, najnowsze raporty EPAR (Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) dla produktu leczniczego Kineret® [107], [108], [109], publiczne obwieszczenie dotyczące zwiększonego ryzyka ciężkich infekcji oraz neutropenii u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze Kineret® oraz Enbrel® [110], ulotkę dla pacjenta zatwierdzonej przez FDA - produkt leczniczy Kineret® [111], obwieszczenie dotyczące zwiększonego ryzyka ciężkich zakażeń oraz neutropenii u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze Kineret® oraz Enbrel® [112], komunikat dla fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący skarg związanych z produktem leczniczym Kineret® odnoszących się do obecności materiału stałego na powierzchni igieł [113], fragmenty zaleceń PRAC dotyczące nowej treści informacji o produkcie leczniczym Kineret® [114], raport Lareb dotyczący zdarzeń niepożądanych [115], raport z badania kohortowego, dotyczący działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków biologicznych opracowany na zlecenie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [116], zestawienie raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do Lareb oraz WHO [117].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – anakinra



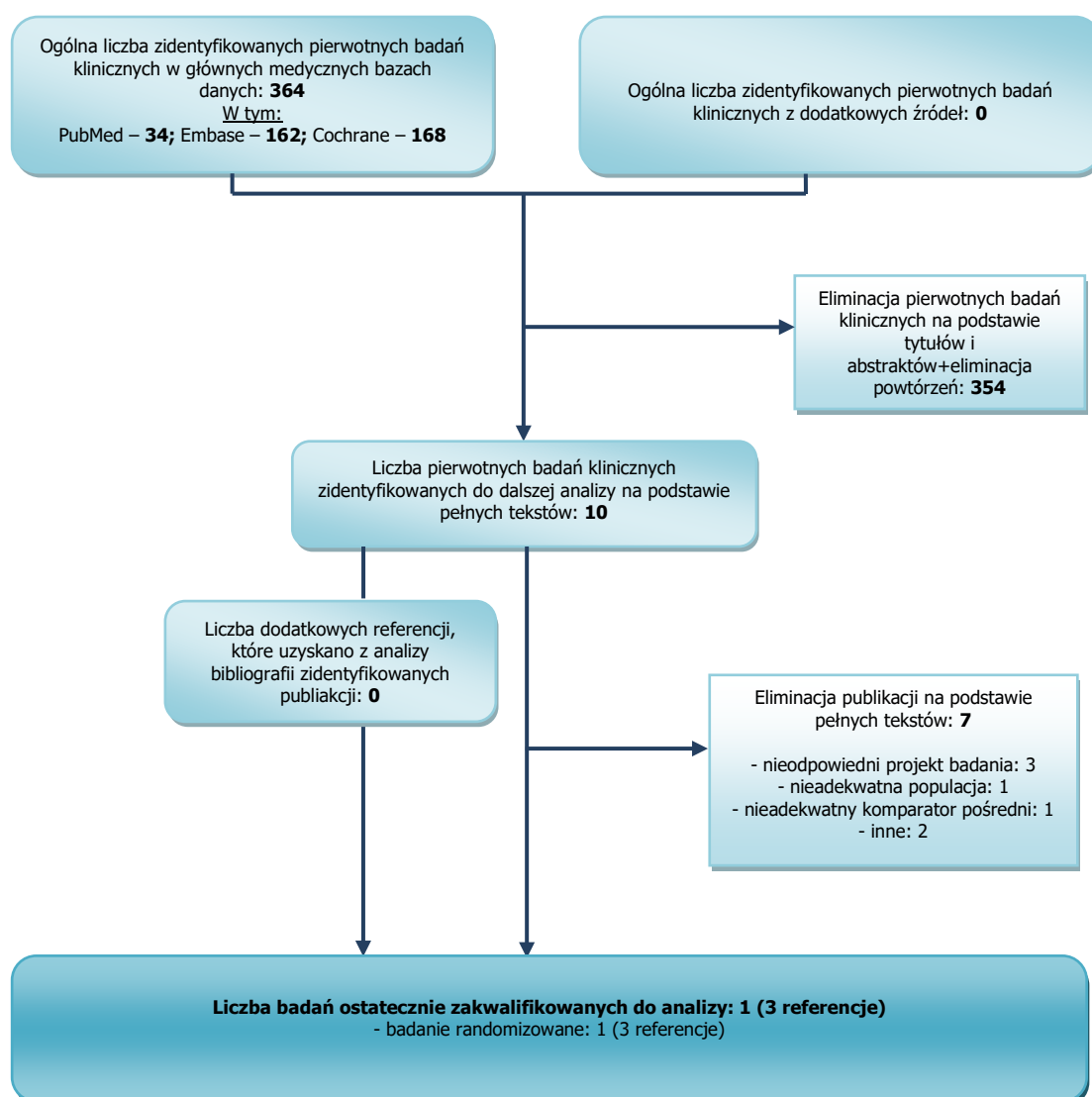
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) anakinry (produkt leczniczy Kineret®) stosowanej w leczeniu pacjentów z chorobą Still'a (uMIZS i AOSD).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 3 randomizowane badania kliniczne, zawierające: bezpośrednie porównanie anakinry względem placebo w populacji z uMIZS - ANAJIS [1]-[2], bezpośrednie porównanie anakinry względem placebo w populacji z uMIZS i AOSD - NCT03265132 [31]-[35] i względem DMARDs w populacji z AOSD - NordicAOSD05 [36]-[39];
- 41 badań o niższej wiarygodności, w tym:

- w populacji z uMIZS:
 - badania prospektywne, jednoramienne: Klein i wsp. 2019 [19] (prawdopodobnie), Gomes i wsp., 2011 [22], Gattorno i wsp., 2008 [13], Pascual i wsp., 2005 [17],
 - badania retrospektywne, jednoramienne: Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9], Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12], Zeft i wsp., 2009 [20], Ohlsson i wsp. 2008 [21], Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7], Saccomanno i wsp., 2019 [14]/Tibaldi i wsp., 2018, [15], 2019 [16], Pardeo i wsp. 2021 [23], Giancane i wsp. 2020 [26],
 - badanie retrospektywne, w populacji pacjentów z różnymi schorzeniami, z wyodrębnionymi wynikami dla uMIZS: Miettunen i wsp., 2011 [18];
 - badania dwuramienne: Atemnkeng i wsp. 2020 [24], Lainka i wsp. 2021 [25];
 - badania zawierające porównanie z tocilizumabem: Kearsley-Fleet i wsp., 2019 [27], Shenoi i wsp., 2017 [28];
- w populacji z uMIZS i AOSD: badania retrospektywne Lequerre i wsp. 2008 [29], Vitale i wsp. 2016 [30];
- w populacji z AOSD:
 - badania dwuramienne, zawierające porównanie z tocilizumabem: Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41] i Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43], Vercruysse i wsp. 2019 [44], Farina i wsp. 2020 [45];
 - badania retrospektywne, jednoramienne: Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], Giampietro i wsp. 2013 [69], Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], Iliou i wsp. 2013 [59], Sfriso i wsp. 2016 [60], Riera i wsp. 2011 [70], Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62], Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67], Franchini i wsp. 2010 [68], Giampietro i wsp. 2010 [72];
 - opisy serii przypadków: Naumann i wsp. 2010 [71], Fitzgerald i wsp. 2005 [63], Haraoui i wsp. 2004 [64], Priori i wsp. 2008 [65], Maria i wsp. 2014 [66];
- 2 badania uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: RCT Ilowite i wsp. 2009 [118]-[120] (szczątkowe wyniki w podgrupie pacjentów z MIZS o układowym początku przedstawiono również w zasadniczej części analizy) i opis przypadków Smith i wsp. [121]-[122];
- 3 badania nieopublikowane: [102], [103]-[104], [105].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących tocilizumabu, użytecznych pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego z anakinrą, w 3 głównych bazach



Schemat 3. Diagram selekcji badań RCT (zgodny z PRISMA) dla tocilizumabu, użytecznych pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego z anakinrą, w leczeniu pacjentów z chorobą Still'a (uMIZS i AOSD).

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono badanie TENDER [3]-[5], którego wyniki wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego tocilizumabu z anakinrą.

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania anakinry w anakizowanym wskazaniu.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 43. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Opracowania wtórne	
Opracowania wtórne nie będące przeglądem systematycznym, meta-analizą, raportem HTA	Bettoli i wsp. 2019 [123], Toplak i wsp. 2018 [124], Luchetti i wsp. 2016 [125], Gianane i wsp. 2016 [126], Sikora i Grom 2011 [127], Scott i Brice 2015 [128], Jamiloux i wsp. 2014 [129], Habibi i Ramanam 2012 [130], Giampietro i Fautrel 2012 [131], Castañeda i wsp. 2018 [132], Adams i Lehman 2005 [133], Singer i Scalzi 2009 [134], Beresford i Baildam 2009 [135], Beresford 2011 [136], Horneff 2013 [137], Batu 2016 [138], Loplaco 2016 [139], Yoo i wsp. 2019 [140], Cavalli i wsp. 2020 [161], Beltagy i wsp. 2021 [163]
Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym, opis pojedynczego przypadku	Fischbach i wsp. 2013 [141]
Przegląd systematyczny – nieadekwatny problem decyzyjny	Mitrovic i Fautrel 2018 [142]
Przegląd systematyczny z metaanalizą – nieadekwatna populacja – MIZS o przebiegu wielostawowym	Amarilyo i wsp. 2016 [143], Ungar i wsp. 2013 [144]
Przegląd systematyczny z metaanalizą – nieadekwatna populacja (pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów)	Tvete i wsp. 2015 [145], Roubile i Haraoui 2014 [146]
Przegląd systematyczny – brak badań dla anakinry w analizowanym wskazaniu; uwzględniono jedynie badanie dotyczące anakinry w wielostawowej postaci MIZS/ brak badań dla anakinry w analizowanym wskazaniu	Kemper i wsp. 2012 [147], Hallegua i Weisman 2002 [148], AHRQ 2011 [149], Doeleman i wsp. 2019 [150], Kemper i wsp. 2011 [151]
Przegląd systematyczny dotyczący występowania MAS w uMIZS – pomimo zidentyfikowania badania dla anakinry, z uwagi na niewielką liczebność pacjentów z MAS (N=5), zostali oni wykluczeni z analizy wyników w przeglądzie	Schulert i wsp. 2018 [152]
Przegląd systematyczny – brak wyodrębnionych wyników dla anakinry w analizowanym wskazaniu	Fan i wsp. 2016a [153], Fan i wsp. 2016b [154], Kilic i wsp. 2013 [155], Singh i wsp. 2011 [156]
Przegląd systematyczny i opis przypadku – finalnie w opracowaniu uwzględniono zaledwie 2 pacjentów leczonych anakinrą, dodatkowo chorzy, oprócz choroby Still'a obciążeni byli chorobą Kikuchi-Fujimoto	Toribio i wsp. 2015 [157]
Przegląd systematyczny i opis pojedynczego przypadku, przegląd systematyczny nie zawiera informacji odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia AOSD, a jedynie objawów oraz epidemiologii choroby Still'a u osób starszych	Mollaeian i wsp. 2021 [162]
Przegląd systematyczny dotyczący głównie tocilizumabu i opis przypadku – finalnie w opracowaniu uwzględniono zaledwie 2 pacjentów leczonych anakinrą	Perdan-Pirkmajer i wsp. 2010 [158]
Przegląd systematyczny dotyczący zastosowania różnych przeciwciał w leczeniu różnych chorób, brak szczegółowego omówienia wyników dla anakinry w analizowanym wskazaniu (jedynie lakoniczna wzmianka)	Niehues i wsp. 2019 [159]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Przegląd systematyczny z meta-analizą, włączono różne postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów; włączono również badania dla anakinry w uMIZS, przy czym nie wyodrębniono i nie omówiono z nich wyników (meta-analizę przeprowadzono łącznie dla różnych leków biologicznych lub populacji osób stosujących różne anty IL-2 (anakinra, kanakinumab, rilonacept)	Aeschlimann i wsp. 2019 [160]
Badania pierwotne	
Publikacja zawierające jedynie opis metodologii prowadzonego badania, brak wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, dodatkowo nieadekwatna linia leczenia	Nigrovic i wsp. 2018 [164]
Nieadekwatna linia leczenia tj. pacjenci wcześniej nieleczeni	Kimura i wsp. 2017 [165], Kearsley-Fleet i wsp. 2016 [166], De Jager i wsp. 2017 [167], Ter Haar i wsp. 2017 [168]
W badaniu tylko 1/128 pacjentów przyjmowała anakinrę, brak wyodrębnionych wyników dla anakinry	Chi i wsp. 2020 [266]
Nieadekwatna linia leczenia - 70% pacjentów stosowało anakinrę w I linii leczenia	Marvillet i wsp. 2011 [169]
Populacja mieszana (różne schorzenia), nieadekwatne punkty końcowe i sposób ich przedstawienia - ocena głównie farmakokinetyki anakinry, brak wyodrębnionych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa anakinry w analizowanym wskazaniu	Urien i wsp. 2013 [170]
Nieadekwatna populacja – pacjenci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem błony naczyniowej oka (inna postać niż systemowe MIZS)	Tarkiainen i wsp. 2015 [171]
Nieodpowiedni problem decyzyjny, brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa anakinry w analizowanym wskazaniu	Shuldiner i wsp. 2017 [172], Cush i wsp. 2009 [173], Nanda i wsp. 2018 [174]
Badania uwzględniające mniej niż 3 pacjenów leczonych anakinrą w analizowanym wskazaniu (AOSD, uMIZS)	Bazzani i wsp. 2015 [175], Arens i wsp. 2015 [176], Belot i wsp. 2012 [177], Priori i wsp. 2010 [178], Lachmann i wsp. 2013 [179]
W badaniu uwzględniono 3 pacjentów leczonych anakinrą, ale tylko 2 po niepowodzeniu innych terapii	David i wsp. 2018 [180]
Nieodpowiednia linia leczenia/pacjenci wcześniej nieleczeni	Merchant i wsp. 2019 [181], De Jager i wsp. 2011a [182], De Jager i wsp. 2011b [183], Vastert i wsp. 2014 [184], Hedrich i wsp. 2012 [185], Jørgensen i wsp. 2020 [264]
Nieadekwatny komparator, brak danych z zakresu skuteczności klinicznej	Beukelman i wsp. 2016 [186]
Populacja pacjentów z przypuszczalną diagnozą uMIZS, przed wystąpieniem objawów stawowych, anakinra stosowana prawdopodobnie w I linii leczenia	Vestert i wsp. 2011 [187]
Populacja mieszana, różne schorzenia/postaci MIZS, brak wyodrębnionych wyników dla anakinry w analizowanym wskazaniu	Eloseily i wsp. 2017 [188], Price i Killeen 2011 [189], Fernandez-Silveira i wsp. 2014 [190], Piram i wsp. 2014 [191], Al-Mayouf i wsp. 2014 [192], Rossi-Semerano i wsp. 2013 [193], Von Sheven-Gete i wsp. 2011 [194], Sozeri i wsp. 2016 [195], Giancane i wsp. 2016 [196], Batu i wsp. 2017 [197], Aygun i wsp. 2019 [198], Aygun i wsp. 2017 [199]
Brak wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dla anakinry w analizowanym wskazaniu	Beukelman i wsp. 2014 [200], Davies i wsp. 2014 [201], Barut i wsp. 2015 [202], Kearsley-Fleet i wsp. 2013 [203], Kearsley-Fleet i wsp. 2012 [204], Horneff i wsp. 2013 [205], Dundar i wsp. 2018 [206], Lorace-Matros i wsp. 2019 [207], Horneff i wsp. 2018 [208]
Brak jednoznacznego wyodrębnienia wyników dla anakinry w analizowanym wskazaniu, brak rozdziału na linie leczenia	Otten i wsp. 2015 [209], Aydin i wsp. 2021 [265], Egeli i wsp. 2021 [269],

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
	Yuttas i wsp. 2021 [270]
Nieadekwatna populacja - w przypadku pacjentów leczonych anakinrą brak danych na temat stosowanych wcześniej terapii (dane w tym zakresie podane tylko dla populacji ogólnej pacjentów z uMIZS)	Otten i wsp. 2014
Nieadekwatna populacja - brak informacji o postaci MIZS (układowej czy innej)	Pontikaki i wsp. 2013 [211], Murias i wsp. 2011 [212], Ebach i wsp. 2015 [213]
Nieadekwatna populacja – pacjenci z uMIZS nieleczeni wcześniej GKS	Horneff i wsp. 2017 [214]
Brak danych na temat metodyki – abstrakt konferencyjny; z uwagi na niejednoznaczny opis metodyki brak możliwości określenia czy dane z abstraktu stanowią analizę własnych obserwacji autorów czy przegląd dostępnych danych literaturowych (prawdopodobnie opracowanie wtórne, brak danych czy przeprowadzone w sposób systematyczny)	Swart i wsp. 2011 [215]
Brak dokładnych danych co do stosowania wcześniej GKS/niepowodzenia leczenia GKS/linii leczenia u pacjentów z uMIZS	Sota i wsp. 2019 [216], Giancane i wsp. 2021 [267]
Brak danych na temat aktywności choroby/niepowodzenia/oporności mimo leczenia GKS czy GKS i DMARDs/lekami immunosupresyjnymi bądź brak danych na temat stosowanych wcześniej terapii (dotyczy GKS czy GKS i DMARDs bądź leków immunosupresyjnych), u pacjentów z uMIZS	Meyer i wsp. 2013 [217], Price i wsp. 2011 [218], Varas i wsp. 2011 [219], Melki i wsp. 2011 [220], Nigrovic i wsp. 2012 [221], Huizinga i wsp. 2011 [222], Emminger i wsp. 2011 [223], Emminger i wsp. 2013 [224], Calvo i wsp. 2013 [225], Punaro i wsp. 2013 [226], Gonzalez Fernandez i wsp. 2013 [227], Fernandez-Silveira i wsp. 2014 [228], Marinsek i wsp. 2017 [229], Horneff i wsp. 2018 [230], Klein i wsp. 2018 [231], Pardeo i wsp. 2019 [232], Pardeo i wsp. 2019b [233], Livermore i wsp. 2008 [234]
Zaledwie 2/3 pacjentów z uMIZS leczonych wcześniej GKS	Canna i wsp. 2009 [235]
Mniej niż 50% pacjentów z uMIZS stosowało wcześniej GKS	Punaro i wsp. 2011 [236]
Wszyscy pacjenci (było to obligatoryjne kryterium włączenia) po niepowodzeniu leczenia biologicznego – etanerceptu, spośród wszystkich pacjentów jedynie ok. 30% miało postać systemową MIZS, w charakterystyce wyjściowej dotyczącej wcześniej stosowanej terapii podano dane zbiorczo dla wszystkich postaci MIZS	Otten i wsp. 2013 [237], Otten i wsp. 2013 [238]
Brak danych na temat stosowanego wcześniej leczenia w subpopulacji z uMIZS	Murias i wsp. 2013 [239]
Brak danych temat stosowanego wcześniej leczenia (DMARDs, leków immunosupresyjnych) u pacjentów z AOSD	Tejera i wsp. 2013 [240]
Brak danych na temat wcześniej stosowanych terapii/lub niepowodzenia wcześniejszego leczenia, jedynie dane na temat leków stosowanych jednocześnie z terapią biologiczną u pacjentów z uMIZS, nieadekwatne punkty końcowe	Woerner i wsp. 2013 [241], Woerner i wsp. 2014 [242]
Nieadekwatna populacja - mniej niż 50% pacjentów z uMIZS	Eloseily i wsp. 2019 [243]
Brak dokładnych danych na temat stosowanego wcześniej leczenia, szczerzkie dane dla subpopulacji leczonej anakinrą, badanie dedykowane głównie kanakinumabowi	Grom i wsp. 2014 [244]
Brak danych czy pacjenci przed terapią anakinrą stosowali GKS (podano dane jedynie w odniesieniu do DMARD i inhibitorów TNF)	Pontikaki i wsp. 2008 [245]
Poniżej 50% z AOSD pacjentów leczonych anakinrą, w subpopulacji leczonej anakinrą brak danych u jakiego odsetka były wcześniej stosowane konwencjonalne DMARDs/leki immunosupresyjne	Dall'Ara i wsp. 2016 [246]
Brak danych na temat stosowanych wcześniej terapii u pacjentów z uMIZS czy też niepowodzenia stosowania GKS lub GKS i DMARDs/leków immunosupresyjnych; w publikacji przedstawiono jedynie informację na temat leków stosowanych jednocześnie z anakinrą lub tocilizumabem	Kearsley-Fleet i wsp. 2017 [247], Kearsley-Fleet i wsp. 2017b [248]
Zaledwie 1 spośród 4 pacjentów z AOSD oporny na leczenie DMARD	Kalliolias i wsp. 2007 [249]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
(MTX)	
Spośród 20 pacjentów z AOSD 5 stosowało anakinrę po niepowodzeniu nieadekwatnej interwencji – GKS i immunoglobulin (brak danych czy wcześniej stosowali DMARDs)	Neel i wsp. 2018 [250]
Pacjenci z AOSD oporni na konwencjonalną terapię, ale nie sprecyzowano jaką jak również nie podano informacji, czy wcześniej stosowali DMARDs/leki immunosupresyjne	Kim i wsp. 2014 [251]
Zaledwie 4/25 pacjentów z AOSD było opornych na DMARDs (MTX), wyniki przedstawione w populacji ogólnej	Laskari i wsp. 2011 [252]
Brak danych na temat wcześniej stosowanych terapii w subpopulacji pacjentów z uMIZS leczonych anakinrą, brak oceny adekwatnych punktów końcowych dla pacjentów leczonych anakinrą	Sozeri i wsp. 2017 [253], Kimura i wsp. 2013 [254]
Brak danych na temat wcześniej stosowanych terapii u pacjentów z uMIZS, w badaniu podano jedynie informacje na temat leków przyjmowanych jednocześnie z anakinrą	Rossi-Semerano i wsp. 2015 [255]
Poniżej 50% pacjentów z uMIZS stosowało wcześniej GKS, porównanie zastosowania anakinry w różnych liniach leczenia, w przypadku subpopulacji po niepowodzeniu DMARDs brak danych czy niepowodzenie leczenia dotyczyło również GKS	Ricart i wsp. 2011 [256]
Brak wyodrębnienia danych dla anakinry w AOSD, brak informacji czy i jaki odsetek pacjentów stosował wcześniej GKS	Yazici i wsp. 2020 [257]
Brak uwzględniania danych dla anakinry w analizowanym wskazaniu	Maniscalco i wsp. 2020 [258]
Brak danych na temat stosowanych wcześniej terapii przed anakinrą, prawdopodobnie pacjenci wcześniej nieleczeni	Pardeo i wsp. 2019 [259]
W przypadku danych dotyczących stosowania GKS i MTX podano odsetek pacjentów stosujących te terapie obecnie i w przeszłości, brak wyodrębnienia jaki odsetek chorych stosował GKS lub DMARDs tylko w przeszłości	Shenoi i wsp. 2018 [260]
Spośród 23 pacjentek leczonych anakinrą w czasie/przed ciążą tylko 4 miały AOSD, brak danych na temat stosowania wcześniej DMARDs u tych pacjentek	Taryn i wsp. 2017 [261]
Nieodpowiednia populacja - 2,5% pacjentów z postacią uMIZS	Dreschel i wsp. 2020 [267]
Brak danych czy przed anakinrą pacjenci stosowali GKS	Sota i wsp. 2019 [262]
Brak danych, czy stosowanym lekiem z grupy anty IL-1 była anakinra	Remesal i wsp. 2011 [263]
Badania pierwotne do porównania pośredniego z tocilizumabem	
Nieadekwatny komparator pośredni (placebo) w populacji AOSD	Kaneko i wsp. 2018 [271]
Nieodpowiednia populacja (pacjenci z postacią wielostawową MIZS)	Brunner i wsp. 2015 [272]
Nieodpowiedni projekt badania – badanie nRCT, I fazy	Mallalieu i wsp. 2019 [273]
Badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, szczątkowe dane na temat kryteriów włączenia oraz szczątkowe wyniki, sposób przedstawienia wyników uniemożliwiający ich wykorzystanie w ramach porównania pośredniego	Tang i wsp. 2016 [274]
Badanie opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, brak danych na temat randomizacji w badaniu	Li i wsp. 2017 [275]
Nieodpowiedni projekt badania, uniemożliwiający porównanie pośrednie z anakinrą	Yokota i wsp. 2008 [276]
Abstrakt do publikacji pełnotekstowej dotyczący wyników badania TENDER wykorzystanego w porównaniu pośrednim z anakinrą w populacji z uMIZS, nie zawierający dodatkowych, istotnych danych	De Benedetti i wsp. 2011 [277]

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Charakterystyki Produktu Leczniczego Kineret® (anakinra, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) oraz komparatora (tocilizumabu) zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. Spółka komandytowa [306].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 44. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania anakinry w leczeniu pacjentów z uMIZS i AOSD, z aktywną chorobą pomimo stosowania wcześniejszych terapii.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Randomizowane badania kliniczne					
Badanie o akronimie ANAJIS [1]-[2]	Badanie eksperymentalne fazy II-III, randomizowane, podwójnie zaślepię, wieloośrodkowe (6 ośrodków we Francji), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> względem placebo).	Pacjenci z uMIZS i aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS (większość pacjentów stosowała również wcześniej DMARDs), N=24. <u>Badanie składało się z fazy RCT i fazy przedłużonej.</u> <u>Faza RCT:</u> <u>Grupa badana:</u> anakinra w dawce 2 mg/kg/dobę; max. 100 mg/dobę, podskórnie; N= 12. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=12.	<u>Osoby, które nie ukończyły badania:</u> Żaden pacjent, zarówno w fazie RCT jak i przedłużonej nie został utracony z okresu obserwacji (<i>lost to follow-up</i>). W grupie kontrolnej (placebo) w fazie RCT 2 pacjentów (16,7%) przerwało terapię i nie zostało włączonych do fazy przedłużonej. Fazy przedłużonej badania nie ukończyło łącznie 6/22 pacjentów (27,3%) – przerwanie terapii. W badaniu wyniki przedstawiono w populacji ITT, tj. odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów.	- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami <i>American College of Rheumatology Pediatric 30</i> (ACRPedi 30) - główny punkt końcowy, - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 50/70/100); - poprawa w zakresie poszczególnych komponentów uwzględnianych w czasie oceny odpowiedzi na leczenie (CRP, ESR, SAA, liczba zajętych stawów, liczba stawów z ograniczeniem ruchomości, ocena wpływu choroby na codzienne życie w kwestionariuszu CHAQ, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza/pacjenta/opiekuna, ocena nasilenia bólu), - odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby;	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku 2-20 lat, z diagnozą uMIZS wg kryteriów ILAR z 2001 roku (wersja II), - czas trwania choroby dłuższy niż 6 miesięcy, - aktywne objawy systemowe (związana z chorobą gorączka i/lub poziom CRP >20 mg/l i/lub ESR po 1 godzinie >20) i istotna ogólna aktywność choroby w momencie randomizacji definiowana jako spełnienie co najmniej 3 z wymienionych kryteriów: (1) ogólna ocena aktywności choroby wg lekarza $\geq 20/100$, (2) ogólna ocena aktywności choroby i samopoczucia wg pacjenta/rodzica $\geq 20/100$; (3) wynik w kwestionariuszu CHAQ $\geq 0,375/3$, (4) ≥ 2 stawów z aktywnym stanem zapalnym, (5) ≥ 2 stawów z nieodwracalnym ograniczeniem ruchomości, (6) ESR ≥ 30, pomimo stosowania doustnego prednizonu lub prednizolonu w dawce $\geq 0,3$ mg/kg lub 10 mg/dobę (w zależności, która z dawek była niższa), - pacjentki włączane do badania powinny być niedojrzałe płciowo, seksualnie nieaktywne lub stosować efektywne metody antykoncepcji, - pisemna zgoda na udział w badaniu, a w przypadku osób <18 roku życia – również zgoda rodziców.
	Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i danych z rejestru badań klinicznych. Czas trwania badania: czerwiec 2006- czerwiec 2008. Sponsor: <i>Institut Français pour la Recherche Scientifique et Medicale</i> (INSERM). Dodatkowe	<u>Faza przedłużona:</u> - wszyscy pacjenci stosowali anakinrę w dawce 2 mg/kg/dobę; max. 100 mg/dobę, podskórnie; N=22. W czasie uczestnictwa w badaniu niedozwolone było stosowanie DMARDs oraz leków immunosupresyjnych. Pacjenci równocześnie z anakinrą mogli stosować NLPZ i GKS. W czasie fazy przedłużonej badania dopuszczalne było stopniowe obniżanie dawki GKS.			

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	wsparcie finansowe od AMGEN (podmiot ten nie brał udziału w analizie i raportowaniu wyników), a także od INSERM, <i>French Society for Inflammatory Diseases in Pediatric Rheumatology</i> (SOFREMIP), <i>Association for the Development of Pediatric Rheumatology</i> (ADRI) i francuskiej organizacji KOURIR, zrzeszającej pacjentów z młodzieńczym zapaleniem stawów. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie/niejasne.	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> faza przesiewowa a następnie 1-miesięczna faza RCT i 11-miesięczna faza przedłużona.		- odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą, - ocena poziomu ferrytyny, - farmakokinetyka, - analiza ekspresji genów i analiza poziomu cytokin prozapalnych, - ocena poziomu przeciwciał skierowanych przeciwko 5 serotypom pneumokoków po szczepieniu, - ocena dawki stosowanych GKS, - ocena profilu bezpieczeństwa.	<u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze stosowanie inhibitorów IL-1 lub jakiegokolwiek stan stanowiący przeciwwskazanie do leczenia immunosupresyjnego. Ponadto stosowanie dożylnych lub dostawowo stosowanych steroidów, leków immunosupresyjnych i DMARDs powinno zostać wstrzymane w ciągu miesiąca przed rozpoczęciem udziału w badaniu lub przed okres czasu odpowiadający okresowi półtrwania danego leku.
Badanie o akronimie TENDER [3]-[5]	Badanie eksperymentalne fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepię, wielośrodkowe (43 ośrodki będące członkami <i>Paediatric Rheumatology International Trials Organisation</i> (PRINTO) lub <i>Pediatric Rheumatology</i>	Pacjenci z uMIZS i aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania NLPZ i GKS (większość pacjentów stosowała również wcześniej DMARDs), N=112. <u>Badanie składało się z fazy RCT i fazy przedłużonej (w niniejszej tabeli skupiono się jedynie na fazie RCT).</u> <u>Faza RCT:</u> <u>Grupa badana:</u> tocilizumab w dawce	<u>Osoby, które nie ukończyły badania:</u> Żaden pacjent w fazie RCT nie został utracony z okresu obserwacji (<i>lost to follow-up</i>). W grupie kontrolnej (placebo) w fazie RCT 2 pacjentów (2,7%) zostało utraconych z badania.	- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami <i>American College of Rheumatology Pediatric 30</i> (ACRpedi 30) i brakiem gorączki - główny punkt końcowy, - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenia zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku 2-17 lat, z diagnozą uMIZS wg kryteriów ILAR z 2001 roku (wersja II), - czas trwania choroby dłuższy niż 6 miesięcy i nieodpowiednia odpowiedź na terapię NLPZ i GKS, definiowana jako co najmniej 5 stawów z aktywnym stanem zapalnym lub co najmniej 2 stawy z aktywnym procesem zapalnym wraz z gorączką (>38°C przez ≥5 dni w czasie 14 dniowej fazy przesiewowej),

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<i>Collaborative Study Group (PRCSG)),</i> przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> względem placebo). <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych</u> Czas trwania badania (faza RCT): brak danych. Sponsor: Hoffmann–La Roche. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie/niejasne.	12 mg/kg w przypadku chorych o masie ciała <30 kg lub 8 mg/kg w przypadku chorych o masie ciała ≥30 kg, w postaci dożylnej co 2 tygodnie; N= 75. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=37. Pacjenci równocześnie z toczilizumabem mogli stosować stabilne dawki NLPZ, GKS i DMARDs (tylko metotreksat). Od 6 tygodnia badania możliwe było stopniowe obniżanie dawki GKS. <u>Okres leczenia i obserwacji w fazie RCT:</u> 12 tygodni (3 miesiące), poprzedzone 2-tygodniową fazą przesiewową.	W badaniu wyniki przedstawiono w populacji mITT, tj. odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonej terapii.	ACRpedi 50/70/90); - poprawa w zakresie poszczególnych komponentów uwzględnianych w czasie oceny odpowiedzi na leczenie (CRP, ESR, liczba zajętych stawów, liczba stawów z ograniczeniem ruchomości, - ocena wpływu choroby na codzienne życie w kwestionariuszu CHAQ (oraz poszczególnych jego komponentów) , ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza/pacjenta/opiekuna, ocena nasilenia bólu), - ocena zdrowia pacjenta przez rodzica w kwestionariuszu Child Health 13 Questionnaire-Parent Form-50; - odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby; - odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą, - ocena poziomu ferrytyny, - farmakokinetyka, - ocena dawki stosowanych GKS, - ocena profilu bezpieczeństwa, - ocena wpływu terapii na rozwój (wzrost) i parametry laboratoryjne związane z rozwojem (wzrostem).	- dozwolona terapia stabilnymi dawkami NLPZ, doustnymi GKS (w maksymalnej dawce 0,5 mg/kg/dobę, stanowiącej ekwiwalent prednizonu lub 30 mg/dobę, w zależności która z dawek była niższa, przez ≥2 tygodnie, w momencie włączenia do badania) i metotreksatem (≤20 mg/m² powierzchni ciała przez ≥8 tygodni przed włączeniem do badania), - pisemna zgoda rodziców/opiekunów pacjenta na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - równoczesne stosowanie innych DMARDs niż metotreksat i leków biologicznych; - w przeszłości jakiejkolwiek inne choroby o podłożu autoimmunologicznym, reumatycznym lub zespół nakładania; - poważne schorzenie współistniejące; - dożylne, domięśniowe lub dostawowe stosowanie GKS w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania; - wcześniejsza terapia toczilizumabem; - pacjenci z pozytywnymi wynikami testu oczyszczonej pochodnej białka (próby tuberkulinowej) byli wykluczani, chyba że rozpoczęli swoistą terapię co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania i kontynuowali jej stosowanie w czasie uczestnictwa w badaniu i nie mieli zmian w RTG klatki piersiowej.
Badanie o	Badanie	Pacjenci z AOSD oporną na leczenie	<u>Osoby, które nie</u>	- odsetek pacjentów z	<u>Kryteria włączenia:</u>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
akronimie NordicaOSD05 [36]-[39]	eksperymentalne fazy II, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe (10 ośrodków w Finlandii, Norwegii i Szwecji), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA[^] (brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy). <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i danych z rejestru badań klinicznych.</u> Czas trwania badania: grudzień 2005-kwiecień 2010. Sponsor: Helsinki University, częściowe wsparcie finansowe z Biovitrum AB. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: wysokie/niejasne.	GKS z/bez DMARDs; N=22. <u>Badanie składało się z fazy RCT i fazy przedłużonej.</u> <u>Faza RCT:</u> <u>Grupa badana:</u> anakinra w dawce 100 mg/dobę, podskórnie; N= 12. <u>Grupa kontrolna:</u> DMARDs (metotreksat w dawce 10-25 mg/tydzień/podskórnie/domiesniowo lub azatiopryna w dawce 1-3 mg/kg/dzień doustnie lub leflunomid w dawce 20 mg/dobę doustnie lub cyklosporyna A w dawce 2,5-5 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych, doustnie lub sulfasalazyna w dawce 1000-2000 mg/dobę doustnie), N=10. W czasie uczestnictwa w badaniu dozwolone było zwiększenie dawki DMARDs, natomiast zwiększenie dawki GKS uznawane było jako niepowodzenie terapii. Jednocześnie z badanymi interwencjami pacjenci stosowali prednizolon w dawce ≥ 10 mg/dobę i w razie potrzeby NLPZ. Dawkowanie GKS musiało być utrzymywane na stałym poziomie przez 4 tygodnie od momentu randomizacji. <u>Faza przedłużona:</u> - wszyscy pacjenci stosowali anakinrę w dawce 100 mg/dobę, podskórnie; N=17. Możliwe było jednoczesne	<u>ukończyły badania:</u> Prawdopodobnie żaden pacjent, zarówno w fazie RCT jak i przedłużonej nie został utracony z okresu obserwacji (<i>lost to follow-up</i>). W grupie kontrolnej (DMARDs) w fazie RCT 1 pacjent (10%) przerwał terapię. W badaniu podano jedynie informację o pacjentach, którzy ukończyli fazę przedłużoną (N=17). W badaniu nie przedstawiono informacji na temat sposobu analizy danych; niemniej jednak wyniki przedstawiono dla wszystkich zrandlizowanych pacjentów, co wskazuje na analizę ITT.	odpowiedzią na leczenie w 8 tygodniu terapii (temperatura $\leq 37^{\circ}\text{C}$, mierzona 2x /dobę pod pachą w sytuacji niestosowania NLPZ w ciągu 24 godzin przed pomiarem, obniżenie poziomu CRP i ferrytyny do prawidłowych wartości, prawidłowa liczba opuchniętych oraz tkliwych stawów) - główny punkt końcowy, - ocena dawki stosowanych jednocześnie GKS; - ocena stanu zdrowia w kwestionariuszu Health Assessment Questionnaire (HAQ); - ocena jakości życia w kwestionariuszu SF-36; - ocena parametrów związanych z chorobą (ocena poziomu białka CRP); - ocena profilu bezpieczeństwa.	- diagnoza AOSD na podstawie kryteriów Yamaguchi i wsp. 1992; - stosowanie GKS i możliwie również DMARDs przez ≥ 2 miesiące przed randomizacją, w związku z AOSD; - stwierdzona oporność na terapię GKS i DMARDs; oporność definiowana jako konieczność stosowania prednizolonu w dawce ≥ 10 mg/dobę (lub ekwiwalentu) z lub bez jednoczesnego stosowania DMARD, nieakceptowalna aktywność choroby w ocenie badacza; - wiek ≥ 18 roku życia w momencie wyrażenia zgody na uczestnictwo w badaniu; - kobiety niebędące w ciąży (negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym przed pierwszym podaniem leku w badaniu, w przypadku kobiet nie poddanych chirurgicznej sterylizacji lub stan 5 lat po przebytej menopauzie); - w przypadku zarówno kobiet jak i mężczyzn wymagane stosowanie akceptowanych medycznie środków antykoncepcyjnych/zapobiegawczych środków ostrożności; - stosowanie stabilnych dawek NLPZ i doustnych GKS przez ≥ 2 tygodnie przed randomizacją; - w przypadku stosowania DMARD, stabilne dawkowanie w ciągu ≥ 4 tygodni przed randomizacją; - w przypadku przydzielenia do grupy stosującej anakinrę, zdolność do samodzielnego wykonania podskórnej iniekcji leku lub dostęp do opiekuna, mogącego dokonać iniekcji;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		stosowanie GKS z/bez DMARD. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 24 tygodniowa (6 miesięcy) faza RCT i 28-tygodniowa otwarta faza przedłużona.			- w przypadku pacjentów stosujących wcześniej preparaty z grupy anti-TNF, konieczność zaprzestania terapii etanerceptem ≥ 4 tygodni i infliximabu lub adalimumabu ≥ 8 tygodni przed podaniem leku w badaniu; - świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie GKS w dawce poniżej 10 mg/dobę (lub ekwiwalentu); - jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o 3 lub 4 stopniu nasilenia lub toksyczność w zakresie parametrów laboratoryjnych, w czasie wizyt przesiewowych lub w czasie trwania badania, która w opinii badacza uniemożliwiałaby uczestnictwo w badaniu; - ciąża lub okres karmienia piersią; - kobiety lub mężczyźni niestosujący akceptowalnych metod aktywności/środków zapobiegawczych (określonych przez badacza); - całkowita leukocytów $< 2,0 \times 10^9/l$, neutrofilów $< 1,0 \times 10^9/l$ lub płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$; - podwyższony poziom kreatyniny w surowicy ($\geq 1,5 \times$ powyżej górnej granicy normy [GGN]); - podwyższony poziom ALT lub AST ($\geq 3 \times$ GGN); - nieprawidłowy poziom hemoglobiny lub liczby erytrocytów (powyżej 30% dolnej lub górnej granicy normy); - poważne schorzenie współistniejące (np. cukrzyca, choroby kardiologiczne lub pulmonologiczne, nowotwory złośliwe w przeszłości), które w ocenie badacza

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					mogłyby być przeciwwskazaniem do udziału w badaniu; - w wywiadzie przewlekła infekcja, w tym gruźlica, nowotwór złośliwy, jakiegokolwiek poważne przewlekłe schorzenia o podłożu zapalnym; uzależnienie od narkotyków/alkoholu; pozytywny wynik testu na zapalenie wątroby typu B lub C lub wirusa HIV; - stosowanie preparatu z grupy anty-TNF (etanerceptu) ≤4 tygodnie przed randomizacją lub ≤8 tygodni w przypadku infliximabu lub adalimumabu lub potrzeba stosowania takich leków w czasie uczestnictwa w badaniu; - znana nadwrażliwość na aktywne lub nieaktywne substancje zawarte lekach w stosowanych w badaniu (np. alergia na sulfonamidy u pacjentów stosujących sulfasalazynę); - otrzymanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje w ciągu 90 dni przed lub w czasie uczestnictwa w badaniu; - wcześniejsze stosowanie anakinry.
Badania obserwacyjne - uMIZS					
Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7]	Jednoramienne, jednoośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne typu IVC[^] <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i (najnowsze dane)</u>	Pacjenci z uMIZS w większości przyjmujący wcześniej GKS, DMARDs i inne leki biologiczne (etanercept, abatacept, infliximab), N=25. <u>Stosowane leczenie:</u> - anakinra: -- dawka początkowa: mediana: 2,0 (zakres międzykwartylowy:1,3–2,0) mg/kg/dobę -- dawka maksymalna (20% chorych	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.	- brak aktywności choroby; - profil bezpieczeństwa;	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z uMIZS zdiagnozowanym na podstawie kryteriów ILAR. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<u>abstraktu konferencyjnego.</u> Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 4 punkty.	wymagało podwyższenia dawki): 5,0 mg/kg/dobę <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> obserwacji dokonywano przed rozpoczęciem leczenia anakinrą oraz po 3, 6 i 12 miesiącach terapii.			
Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9]	Jednoramienne, obserwacyjne, prawdopodobnie retrospektywne typu IVC[^]. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych.</u> Czas trwania badania: pacjenci obserwowani od 2005 roku. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 5 punktów.	Pacjenci z uMIZS, większość leczona wcześniej GKS, DMARDs N=34. <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra (dawka początkowa 1-2 mg/kg/dobę). <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> czas do kontroli średnio 4,02 roku (zakres 1,05 - 6,16).	16 pacjentów zaprzestało stosowania anakinry z powodu braku skuteczności lub ciężkich zdarzeń niepożądanych.	- odsetek pacjentów z całkowitą, częściową odpowiedzią na leczenie lub brakiem odpowiedzi na leczenie; - brak objawów układowych; - brak objawów stawowych; - unormowanie poziomu markerów ostrej fazy; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z uMIZS stosujący anakinrę. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12]	Jednoramienne, obserwacyjne, jednoosrodkowe, oparte na	Pacjenci z uMIZS leczeni NLPZ, GKS i/lub DMARDs, z których 80% nie uzyskało remisji choroby podczas stosowania wymienionych leków,	bd.	- remisja choroby (choroba nieaktywna); - zmiana parametrów klinicznych i	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z uMIZS zdiagnozowanym na podstawie kryteriów ILAR, leczeni na Oddziale Reumatologii Dziecięcej

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	dokumentacji medycznej pacjentów leczonych na Oddziale Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Hacettepe, retrospektywne, typu IVC[^]. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i abstraktu konferencyjnego. Czas trwania badania: dane zbierane w latach 2010-2017. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 5 punktów.	N=75. <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra, brak danych dotyczących dawki (N=45, po GKS, DMARDs). <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> brano pod uwagę byli pacjenci leczeni w latach 2010-2017, brak danych na temat czasu obserwacji/leczenia poszczególnych chorych.		laboratoryjnych;	Uniwersytetu Hacettepe w latach 2010-2017. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Gattorno i wsp., 2008 [13]	Jednoramienne, jednoośrodkowe prospective badanie obserwacyjne typu IVC[^] <u>Badanie opublikowane,</u>	Pacjenci z uMIZS, wszyscy przyjmowali wcześniej GKS, a większość także DMARDs, N=22 <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra (1 mg/kg/dobę, maksymalnie 100 mg). <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> średni okres obserwacji 1,36 roku (zakres:	U 4 pacjentów zaprzestano stosowania anakinry (po 6, w dwóch przypadkach, 3 i 1 miesiącu) z powodu utrzymującej się aktywności choroby, pomimo zwiększania dawki oraz niedostatecznej systematyczności w	- zmiany w parametrach klinicznych (gorączka, wysypka, liczba aktywnych stawów) - zmiany w wartościach parametrów laboratoryjnych (ESR, CRP, liczba białych krwinek, poziom hemoglobiny);	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z uMIZS, zakwalifikowani do terapii anakinrą, wcześniej leczeni GKS, w większości w skojarzeniu z 1 lub więcej lekami II linii; - świadoma zgoda na terapię anakinrą <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<u>opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: badanie częściowo finaosowane Ministero Salute, Istituto Superiore Sanita, Telethon Italy, oraz Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro. Praca dr Tassi i Carta's finansowan przez Italfarmaco, Milan, Italy. Ocena w skali NICE: 5 punktów.	0,3-2,59) dla osób z całkowitą odpowiedzią na leczenie, 1,34 roku dla pozostałych.	przyjmowaniu leku. 1 pacjent nie powrócił do terapii anakinrą z powodu braku zgody rodziców na wznowienie leczenia po osiągnięciu pełnej kontroli MAS.	- profil bezpieczeństwa.	
Saccomanno i wsp., 2019 [14]/ Tibaldi i wsp., 2018, [15], 2019 [16]	Jednoramienne, jednoośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne typu IVC[^] <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i abstraktów konferencyjnych.</u>	Pacjenci z uMIZS, w większości przyjmujący wcześniej GKS, DMARDs, N=62 <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra - mediana 1,5 mg/kg/dobę (zakres międzykwartylowy: 1.2-1,87). Jednocześnie pacjenci mogli stosować NLPZ, GKS, DMARDs. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> kontrola po 1 roku.	U 17 chorych przerwano stosowanie anakinry (po, medianie, 0,76 miesiąca, zakres międzykwartylowy: 0,39-1,25) przed kontrolą, co spowodowane było: - brakiem skuteczności leczenia u 8 chorych, - trudnościami z dostępnością leku u 2 chorych - zdarzeniami niepożądanymi lub nietolerancją leku u 7	- wystąpienie całkowitej odpowiedzi klinicznej na leczenie, - czas do zaprzestania terapii anakinrą; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z uMIZS zdiagnozowanym na podstawie kryteriów ILAR, leczeni anakinrą na Oddziale Reumatologii Pediatrycznej Szpitala Uniwersyteckiego w Genewie pomiędzy 2004 a 2017 rokiem; - dozwolone stosowanie w przeszłości lub razem z anakinrą NLPZ, GKS, DMARDs, lub leków biologicznych innych niż anakinra. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci, którzy wcześniej rozpoczęli

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Czas trwania badania: brane pod uwagę były dane pacjentów leczonych w latach 2004-2017. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 5 punktów.		chorych. U 3 pacjentów przerwano stosowanie anakinry co spowodowane było wystąpieniem MAS. U 2 chorych zaprzestano leczenia z powodu podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych - 1 z nich, miał ostrą niewydolność wątroby, a 1 - umiarkowane zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. 3 pacjentów przerwało terapię z powodu ciężkich reakcji w miejscu wstrzyknięcia anakinry.		terapię inhibitorem IL-1 w innym ośrodku; - pacjenci stosujący inhibitory IL-1 z powodu MAS.
Pascual i wsp., 2005 [17]	Jednoośrodkowe, prospektywne badanie typu IVC[^] (badanie składało się z dwóch części: I – dwuramiennej dotyczącej oceny indukcji transkrypcji genów odporności wrodzonej, w tym interleukiny (IL) -1 w zdrowych jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej pobranej od zdrowych osób przez	Pacjenci z uMIZS, wszyscy przyjmujący wcześniej GKS, a większość także DMARDs, N=9 (dotyczy części klinicznej badania). <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra – dawka początkowa 2 mg/kg/dobę (maksymalnie 100 mg). <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> kontrola co dwa miesiące; ostatnia kontrola po, średnio, 6,6 miesiąca (zakres 2-12 miesięcy).	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.	- odpowiedź na leczenie, - zmiana poziomu markerów ostrej fazy, - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z uMIZS zdiagnozowanym na podstawie kryteriów ACR leczenia anakinrą; - świadoma zgoda na udział w badaniu wyrażona przez pacjentów lub opiekunów. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	surowicę pobraną od pacjentów z uMIZS, w II części badania oceniano efekty stosowania anakinry u 9 osób z opornym uMIZS – tę część na porzeby niniejszej analizy potraktowano jako badanie jednoramienne). <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: Baylor Health Care System Foundation and the National Institutes of Health grant nos. R01 AR050770-01 (to V. Pascual) and CA78846 and U19A1057234-02 (to J. Banchereau). J. Banchereau holds the Caruth Chair for Transplantation Immunology. Ocena w skali NICE:				

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	5 punktów.				
Miettunen i wsp., 2011 [18]	Jednoramienne, dwuśrodkowe (Szpital Dziecięcy Alberta i Szpital Dziecięcy w Filadelfii) retrospektywne, oparte na danych z dokumentacji medycznej pacjentów, badanie obserwacyjne typu IVC[^] <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie listu do redakcji.</u> Czas trwania badania: brane pod uwagę były dane pacjentów leczonych w latach 2006-2009. Sponsor: częściowo finansowane przez grant University of Calgary Starter Grant (przyznany jednemu z autorów). Ocena w skali NICE: 5 punktów.	Pacjenci z chorobami reumatologicznymi (w tym uMIZS), wszyscy stosowali wcześniej GKS, a większość także DMARDs, N=12. <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra – dawka początkowa 2 mg/kg/dobę (maksymalnie 100 mg). <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> kontrola po 5 i 14 dniach, oraz <i>follow-up</i> - mediana wynosząca 22 (w zakresie 2–40) miesiące.	Wszyscy chorzy ukończyli badanie.	- remisja MAS (oceniana na podstawie kryteriów HLH-2004), - profil bezpieczeństwa;	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z chorobami reumatologicznymi (w tym uMIZS) oraz MAS zdiagnozowanym na podstawie wstępnych kryteriów Ravelli dotyczących MAS związanego z SJIA i kryteriów z 2004 roku dotyczących rozpoznania hemofagocytarnej limfohistiocytozy (HLH). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Klein i wsp. 2019	Jednoramienne,	Pacjenci z uMIZS, większość leczona	Brak danych na temat	- odsetek pacjentów z	<u>Kryteria włączenia:</u>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[19]	obserwacyjne, na podstawie danych z rejestru BiKeR (brak danych na temat dokładnej liczby ośrodków – przy czym rejestr BiKeR jest ogólnokrajowy, stąd najprawdopodobniej pacjenci pochodzili z wielu ośrodków w Niemczech), prawdopodobnie prospektywne typu IVC[^]. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.</u> Czas trwania badania: dane zbierane do 1 grudnia 2018 roku. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 5 punktów.	wcześniej GKS, DMARDs, lekami biologicznymi N=50. <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra (brak danych nt dawkowania). Jednocześnie z anakinrą 20/50 chorych stosowało NLPZ, 35/50 ogólnoustrojowe steroidy, 29/50 MTX, a 8/50 inne DMARDs. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> łącznie 113,4 pacjento-lata.	liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji (<i>lost to follow-up</i>).	minimalną aktywnością choroby (MDA) lub remisją wg JADAS; - odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą wg kryteriów Wallace; - profil bezpieczeństwa.	- pacjenci z uMIZS stosujący anakinrę, zrekrutowani do niemieckiego rejestru BiKeR. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Zeft i wsp., 2009 [20]	Jednoramienne, wieloośrodkowe (3 ośrodki - Salt Lake City, UT; Denver, CO; Missoula, MT), retrospektywne typu	Pacjenci z uMIZS, z których większość przyjmowała wcześniej GKS, DMARDs, leki biologiczne, N=33. <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra,	1 pacjent dobrowolnie przerwał terapię anakinrą przed kontrolą. Dodatkowo, 7 osób dobrowolnie zrezygnowało z leczenia w trakcie terapii	- zmiana dawki GKS (mg/kg); - zmiana wartości ESR; - zmiana liczby trombocytów; - zmiana poziomu albumin; - zmiana poziomu	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z uMIZS zdiagnozowanym na podstawie kryteriów ILAR, leczeni w ośrodkach Salt Lake City, UT; Denver, CO oraz Missoula, MT w latach 1999-2007.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	IVC[^]. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> Czas trwania badania: dane zbierane w latach 1999-2007. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 6 punktów	mediana dawki 1,6 mg/kg/dobę (zakres 0,8–9,1 mg/kg/dobę). <50% (16 chorych) przyjmowało dawkę wyższą niż 1,5 mg/kg/dobę. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> brani pod uwagę byli pacjenci leczeni w latach 1999-2007. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6 miesięcy (zakres, 1–40 miesięcy).	z powodu zlokalizowanego bólu i reakcji w miejscu wstrzyknięcia. U 1 pacjenta rozwinęła się infekcja wirusem Epsteina-Barra (EBV) bez hemofagocytozy szpiku kostnego, która była powodem przerwania leczenia anakinrą. 1 pacjent nie zareagował na anakinrę w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i wymagał zwiększenia dawki prednizonu, co wpłynęło na decyzję o przerwaniu terapii anakinrą. U 1 chorego w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły sterylne ropnie i przebarwione blizny, będące ich następstwem, co także stanowiło powód przerwania terapii anakinrą.	hemoglobiny; - zmiana liczby zajętych stawów (małych i dużych); - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Ohlsson i wsp. 2008 [21]	Jednoramienne, obserwacyjne, wieloośrodkowe (3 pediatryczne ośrodki reumatologiczne w Wielkiej Brytanii), retrospektywne, typu IVC[^].	Pacjenci z uMIZS, z chorobą zależną od GKS, większość leczona również DMARDs [MTX], lekami biologicznymi; N=7. <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra w dawce 1 mg/kg/dobę (większość) lub 2 mg/kg/dobę.	-	- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, remisją choroby, - poprawa w zakresie poszczególnych komponentów uwzględnianych w Core Set Criteria (CRP, ESR, liczba zajętych stawów, liczba	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z uMIZS stosujący anakinrę. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie listu do redakcji.</u> Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 5 punktów.	Jednocześnie z anakinrą pacjenci mogli stosować GKS. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> do 2,3 lat; mediana 1 rok.		stawów z ograniczeniem ruchomości, ocena wpływu choroby na codzienne życie w kwestionariuszu CHAQ, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza/pacjenta); - ocena konieczności dodatkowego stosowania GKS; - ocena markerów stanu zapalnego; - profil bezpieczeństwa.	
Gomes i wsp., 2011 [22]	Jednoramienne, prawdopodobnie jednośrodkowe prospektywne badanie obserwacyjne typu IVC[^] <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.</u> Czas trwania badania: brak danych Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 5 punktów.	Pacjenci z uMIZS w większości przyjmujący wcześniej GKS, DMARDs oraz anty-TNF, N=20. <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra (2 mg/kg/dobę). <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> mediana czasu terapii anakinrą wynosiła 14 miesięcy (zakres 0,5-53 miesiące). Obserwacji dokonywano przed rozpoczęciem leczenia anakinrą oraz po 3, 6 i 12 miesiącach terapii.	U 1 pacjenta częściowo odpowiadającego na leczenia wystąpiła infekcja, która była powodem przerwania terapii.	- normalizacja markerów ostrej fazy; - odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACRPedi50; - redukcja dawki GKS; - możliwość stosowania anakinry w monoterapii; - profil bezpieczeństwa;	<u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci z uMIZS leczeni anakinrą. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Pardeo i wsp. 2021	Badanie	Pacjenci z uMIZS leczeni anakinrą, w	W przypadku 2 pacjentów	Ocena:	<u>Kryteria włączenia:</u>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
[23]	jednoramienne, jednoośrodkowe, retrospektywne, typu IVC[^]. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> Czas trwania badania: uwzględniano pacjentów leczonych w ośrodku badania w latach 2006 - 2019. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 5 punktów.	większości przyjmujący uprzednio GKS (76,8%), a w 25,0% DMARDs, N=56. Schemat leczenia: anakinra w medianie dawki początkowej 2,5 mg/kg/dobę (IQR 1,9–3,3): - 2,6 (1,9-3,4) mg/kg/dobę w grupie odpowiadających na leczenie; - 2,1 (1,7-2,7) mg/kg/dobę w grupie nieodpowiadających na leczenie. U 7 pacjentów, z których wszyscy byli w grupie niereagującej na leczenie, dawkę anakinry zwiększono w ciągu 6 miesięcy leczenia, bez zmiany wyniku terapii. Dziewiętnastu z 56 pacjentów (33,9%) otrzymywało jednocześnie leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby na początku badania. Czterdziestu dwóch z 56 pacjentów (75,0%) otrzymywało jednocześnie glikokortykosteroidy na początku badania w medianie dawki (prednizon lub odpowiednik) 1,8 mg/kg/dobę (IQR 0,8–2,0). <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 6 miesięcy, a w przypadku grupy odpowiadającej na leczenie do ≥12 miesięcy.	wycofano anakinrę przed upływem 12 miesięcy leczenia z powodu remisji choroby. U 1 pacjenta leczenie przerwano z powodu zdarzenia niepożądanego (podejrzewana reakcja alergiczna z dusznością) po 9 miesiącach leczenia, a 4 pacjentów nie osiągnęło w momencie publikacji pracy wymaganego 12-miesięcznego okresu obserwacji.	- występowania gorączki; - występowania wysypki; - liczby aktywnych stawów; - szybkości sedymentacji erytrocytów (ESR); - poziomu białka C-reaktywnego (CRP); - liczby białych krwinek, neutrofilów, liczby płytek krwi; - poziomu hemoglobiny i ferrytyny; - liczby pacjentów z chorobą nieaktywną klinicznie po 6 miesiącach, bez leczenia glikokortykosteroidami; - <u>profil bezpieczeństwa</u>; - ocena wpływu momentu rozpoczęcia terapii i polimorfizmu pojedynczych nukleotydów w genie <i>IL1RN</i> na wynik terapii anakinrą. Następujące zakresy danych laboratoryjnych uznano za prawidłowe: - CRP <0,5 mg/dl; - OB <15 mm/godz.; - ferrytyna <450 ng/ml; - liczba krwinek białych $5500-15\ 000 \times 10^3 /\mu\text{l}$; - liczba neutrofilów $1650-8250 \times 10^3 /\mu\text{l}$; - hemoglobina 10,5–15,5 gm/dl; - liczba płytek $150-450 \times 10^3 /\mu\text{l}$.	- diagnoza uMIZS biorąc pod uwagę 4 zestawy kryteriów: ILAR, <i>Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance</i> (CARRA), <i>Pediatric Rheumatology International</i> oraz proponowane kryteria Organizacji ds. Badań Naukowych (PRINTO) i kryteria Yamaguchi dotyczące choroby Still'a w wieku dorosłym; - zdecydowano również o włączeniu 4 pacjentów, którzy nie mieli czynnego zajęcia stawów na początku badania i 1 pacjenta, który miał tylko gorączkę i zapalenie stawów; chociaż pacjenci ci nie spełniali kryteriów ILAR, mieli fenotyp kliniczny zgodny z uogólnionym MIZS. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Atemnkeng i wsp.	Badanie	W badaniu uczestniczyło 51	bd	- zmiana parametrów	<u>Kryteria włączenia:</u>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
2020 [24]	obserwacyjne kohortowe, na podstawie danych z rejestru BIKER zbieranych prospektywnie, typu IIIB⁺. Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej. Czas trwania badania: dane z rejestru zbierane do grudnia 2018. Sponsor: rejestr BIKER wspomagany grantami z Abbvie, Chugai, MSD, Novartis, Pfizer i Roche. Ocena w skali NOS: Średnia	pacjentów z uMIZS stosujących anakinrę, w jednej kohorcie część pacjentów była leczona wcześniej DMARDs (w tym MTX) – 35 pacjentów (87,5%) i GKS 39 pacjentów (97,5%). Pacjenci byli podzieleni na 2 kohorty: - pierwsza, co do zasady nie leczona wcześniej DMARDs, GKS i lekami biologicznymi, przyjmująca wcześniej tylko co najwyżej NSAIDs, N=11; - druga leczona wcześniej DMARDs, GKS i lekami biologicznymi. Obie grupy zostały poddane terapii anakinrą, dla pierwszej kohorty był to co do zasady lek pierwszego wyboru, dla drugiej kohorty lek drugiej linii leczenia, N=40. <u>Stosowane leczenie w obu kohortach:</u> anakinra, brak danych dotyczących dawki. Ogółem Jednocześnie z anakinrą 20/51 chorych stosowało NLPZ, 26/51 ogólnoustrojowe steroidy, 21/51 MTX, a 8/51 inne DMARDs. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> - łączna długość okresu obserwacji wynosiła 117,96 pacjento-lat.		klinicznych i laboratoryjnych; - odsetek pacjentów z minimalną aktywnością choroby (MDA) lub remisją wg JADAS, - nieaktywna choroba wg ACR; - przerwanie leczenia; - profil bezpieczeństwa.	- pacjenci z uMIZS zdiagnozowanym na podstawie kryteriów ILAR, których dane gromadzono w rejestrze BIKER; - dostępne pełne dane dotyczące charakterystyki wyjściowej i z co najmniej jedną oceną w okresie obserwacji/leczenia; - leczenie anakinry; - kohorta 1: pacjenci, którzy wcześniej nie stosowali żadnych terapii systemowych z powodu uMIZS, za wyjątkiem NSAID i steroidów przez maksymalnie 3 dni, przed rozpoczęciem terapii anakinry; - kohorta 2: pacjenci leczeni przed rozpoczęciem stosowania anakinry przez >3 dni GKS, DMARDs lub lekami biologicznymi. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Lainka i wsp. 2021 [25]	Badanie obserwacyjne, wielośrodkowe, oparte na danych z niemieckiego rejestru AID, retrospektywne, typu IIID⁺.	Pacjenci z uMIZS leczeni NLPZ, GKS i/lub DMARDs, lekami biologicznymi, N=111, w tym 75 spełniających wymagania odnośnie długości okresu leczenia. <u>Stosowane leczenie:</u> - grupa 1: anakinra, brak danych dotyczących dawki (N=84),	59/111 pacjentów przerwało terapię IL-1, w tym 51/84 (61%) leczonych anakinrą i 8/27 (30%) leczonych kanakinumabem. W przypadku anakinry do	- nieaktywna choroba, remisja choroby; - zmiana parametrów klinicznych i laboratoryjnych; - profil bezpieczeństwa; - przyczyny zaprzestania terapii.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z uMIZS zdiagnozowanym na podstawie kryteriów ILAR oraz spełniających inne definicje uMIZS potwierdzone przez pediatrów reumatologów; - minimum 2 wizyty na rok do końca 2015.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Badanie opublikowane, opisane na publikacji pełnotekstowej. Czas trwania badania: dane zbierane w latach 2009-2017. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NOS: dobra	- grupa II kanakinumab (n=27). <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Ponad 12 miesięcy; brano pod uwagę byli pacjenci leczeni w latach 2010-2017, brak danych na temat czasu obserwacji/leczenia poszczególnych chorych.	głównych przyczyn przerwania terapii należały: brak odpowiedni (16/51) oraz dobra odpowiedź kliniczna (15/51).		<u>Kryteria wykluczenia:</u> - inne choroby, w tym autoimmunologiczne; - nieleczeni anakinrą, kanakinumabem; - brak danych medycznych; - powyżej 18 lat w momencie włączenia; - ≤ rok obserwacji na leczeniu anakinrą/kanakinumabem - < 2 wizyty na rok.
Giancane i wsp., 2020 [26]	Jednoramienne, obserwacyjne, na podstawie danych z rejestru Pharmachild (przed 30.09.2018), prawdopodobnie retrospektywne, typu IVC⁺. Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie abstraktu z konferencji. Czas trwania badania: pacjenci wpisani do rejestru przed 30.09.2018. Sponsor: brak	Pacjenci z uMIZS (brak danych na temat wcześniej stosowanych terapii) <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra, brak danych dotyczących dawki (N=306). <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> Łączna długość okresu leczenia wynosiła 12 (dla 46% pacjentów), 18 (34,0%) i 24 miesiące (28,1%).	bd	- wystąpienie nieciężkich zdarzeń niepożądanych o co najmniej umiarkowanym nasileniu; - ciężkie zdarzenia niepożądane; - zdarzenia o szczególnym znaczeniu, w tym MAS wg MedDRA wersji 21.1; - czas leczenia anakinrą; - powody przerwania leczenia.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z uMIZS zdiagnozowanym na podstawie kryteriów ILAR; - pacjenci leczeni anakinrą, zgłoszeni w rejestrze Pharmachild przed 30.09.2018. Kryteria wykluczenia: - brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	danych. Ocena w skali NICE: 6 punktów				
Kearsley-Fleet i wsp., 2019 [27]	Dwuramienne, prawdopodobnie wieloośrodkowe prospektywne badanie obserwacyjne oparte na danych z rejestru <i>Biologics for Children with Rheumatic Diseases</i> (BCRD) typu IIIB[^] <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> Czas trwania badania: w badaniu uwzględniano chorych rozpoczynających leczenie anakinrą lub tocilizumabem w okresie 1 stycznia 2010 - 31 grudnia 2016 r. Sponsor: brak finansowania zewnętrznego. Ocena w skali NOS:	Pacjenci z uMIZS w większości przyjmujący wcześniej GKS, DMARDs, N=76. <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra (N=22) lub tocilizumab (N=54). <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 1 rok.	Jeden pacjent zaprzestał leczenia z powodu remisji (anakinra), a sześciu ze względu na brak skuteczności (4/22 z grupy anakinry, 2/54 – tocilizumabu). Siedmiu pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych: - n=3 w grupie tocilizumabu: -- nasilenie wysypki po podaniu leku; -- neutropenia; -- aktywny MAS (pacjent przestawiony na anakinrę); - n=4 w grupie anakinry: -- skurcze żołądka i biegunka; -- reakcja w miejscu wstrzyknięcia (pacjent przestawiony na etanercept); -- trudności z codziennymi wstrzyknięciami (n = 2; obaj pacjenci przestawieni na tocilizumab). Dodatowo jedna osoba z grupy tocilizumabu	Pierwszorzędowe punkty końcowe: - odsetek osób, które uzyskały minimalną aktywność choroby (MDA); - odsetek osób, które uzyskały nieaktywną klinicznie chorobę (CID); - odsetek osób, które uzyskały odpowiedź ACR Pedi 90. Drugorzędowe punkty końcowe: - liczba stawów z aktywnym procesem chorobowym; - liczba stawów z ograniczoną ruchomością; - PGA; - PGE; - wynik CHAQ; - poziom ESR; - wynik JADAS-71; - czas do przerwania terapii, przyczyny przerwania terapii.	<u>Kryteria włączenia:</u> - zarejestrowani w bazie BCRD pacjenci z uMIZS leczeni anakinrą lub tocilizumabem; - dostępne dane wyjściowe oraz po roku leczenia anakinrą lub tocilizumabem (dane zbierane przez lekarza lub pielęgniarkę); - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - minimalna aktywność choroby na początku leczenia biologicznego; - choroba bez cech ogólnoustrojowych.

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	DOBRA		przerwała leczenie z nieznanymi przyczyn.		
Shenoi i wsp., 2017 [28]	Wieloramienne, prawdopodobnie prospektywne, wieloośrodkowe, badanie obserwacyjne, oparte na ankietach wypełnianych przez opiekunów osób chorych na uMIZS, typu IIIB^ <u>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.</u> Czas trwania badania: brak danych Sponsor: brak danych. Ocena w skali NOS: średnia	Pacjenci z uMIZS, N=101. Brak informacji dotyczących stosowanych wcześniej terapii. <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra (n=41), kanakinumab (N=29), tocilizumab (N=31). <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> brak danych	Nie dotyczy, badanie ankietowe.	Satysfakcja związana z leczeniem biologicznym uMIZS oceniana w oparciu o oceniane przez opiekunów: - skuteczność kliniczną; - bezpieczeństwo; - wygodę stosowania danej terapii; - stosowanie się pacjentów do terapii.	<u>Kryteria włączenia:</u> -opiekunowie pacjentów z uMIZS leczonych lekami biologicznymi, w tym anakinrą i tocilizumabem. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Badania obserwacyjne uMIZS i AOSD					
Lequerre i wsp. 2008 [29]	Obserwacyjne (brak danych na temat liczby ośrodków we Francji), jednoramienne, retrospektywne, typu IVC^.	Pacjenci z chorobą Still'a, oporną na leczenie GKS (głównie prednizon) i DMARDs (głównie MTX), lekami biologicznymi N=35, w tym 20 pacjentów z uMIZS i 15 z AOSD. <u>Stosowane leczenie początkowe:</u> - subpopulacja uMIZS: anakinra w	Żaden z pacjentów nie został utracony z okresu obserwacji. W populacji z uMIZS 1 pacjent przerwał terapię z powodu zdarzeń niepożądanych a 4 z	- ocena odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem modyfikowanych kryteriów ACRpedi30, 50 i 70/ACR20; - ocena objawów choroby (poszczególnych klinicznych i laboratoryjnych komponentów wchodzących	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z uMIZS lub AOSD leczeni anakinrą we Francji przed 31 grudnia 2005 roku, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa; - diagnoza uMIZS na podstawie kryteriów ILAR;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> Czas trwania badania: pacjenci leczeni przed 31 grudnia 2005 roku; ostatnia wizyta – grudzień 2006 Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 6 punktów.	początkowej dawce 1-2 mg/kg/dobę (maksymalnie 100 mg/dobę); - subpopulacja AOSD: anakinra w dawce 100 mg/dobę. Jednocześnie pacjenci mogli stosować GKS, DMARDs. <u>Okres obserwacji/leczenia:</u> - subpopulacja z uMIZS: średnio 14,7 miesiąca (zakres: 2-27 miesięcy); - subpopulacja AOSD: średnio 14,3 miesiąca (zakres: 1-27 miesięcy).	powodu braku skuteczności. W populacji z AOSD 2 pacjentów przerwało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych i 2 z powodu braku skuteczności. Wyniki w badaniu przedstawiono w populacji ITT.	w skład oceny odpowiedzi na leczenie; w tym ocenę nasilenia objawów choroby w skali VAS, kwestionariusz CHAQ) w momencie rozpoczęcia terapii/w czasie terapii anakinrą; - ocena stosowanej dawki anakinry; - ocena jednoczesnego stosowania GKS, DMARDs; - profil bezpieczeństwa.	- diagnoza AOSD na podstawie kryteriów Yamaguchi i wsp. 1992; - ustna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych. Pacjentów przed rozpoczęciem terapii poinformowano, że anakinra jest zarejestrowana jedynie do leczenia dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.
Vitale i wsp. 2016 [30]	Obserwacyjne, wieloośrodkowe (23 ośrodki referencyjne we Włoszech), dwuramienne, retrospektywne, typu IIID⁺. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> Czas trwania badania: pacjenci leczeni od stycznia 2008-lipca 2016 roku. Sponsor: brak sponsora. Ocena w skali NOS:	Pacjenci z różnymi schorzeniami, leczeni anakinrą lub kanakinumabem, N=475, w tym 72 pacjentów z uMIZS (57 leczonych anakinrą, większość leczonych wcześniej GKS, a około połowa DMARDs) i 78 z AOSD (78 leczonych anakinrą, większość leczonych wcześniej GKS, DMARDs). <u>Stosowane leczenie</u> (niezależnie od rozpatrywanego wskazania; brak danych na temat dokładnej dawki w subpopulacji uMIZS i AOSD): - grupa badana: anakinra od 30 mg/dobę podskórnie do 200 mg/kg/dobę u dorosłych; 2-4 mg/kg/dobę u dzieci; ogółem najczęściej stosowana anakinra w dawce 100 mg/dobę (u 76,5% populacji ogólnej) - kanakinumab; zakres dawek od 1-5 mg/kg/co 4 tyg, 150-300 mg/co 4	8 (3,2%) pacjentów z 475 utracono z okresu obserwacji. Przyczyny przerwania terapii przedstawiono ogólnie, dla wszystkich pacjentów leczonych anakinrą, niezależnie od wskazania (najczęściej były to: brak skuteczności 23%; utrata skuteczności 30%, zdarzenie niepożądane 14%, remisja choroby 16%).	- ocena częstości przepisywania anakinry i kanakinumabu w różnych wskazaniach (zarówno zarejestrowanych jak i pozarejestrowanych); - ocena częstości zmiany leczenia z anakinry na kanakinumab i odwrotnie; - ocena dawkowania ocenianych interwencji, stosowanych wcześniej i równocześnie leków; - ocena odpowiedzi na leczenie (całkowitej, częściowej, braku odpowiedzi)*; - profil bezpieczeństwa*. *dla oznaczonych punktów końcowych podano dane dla subpopulacji z uMIZS lub AOSD leczonej anakinrą.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci dorośli i pediatryczni leczeni w 23 ośrodkach referencyjnych we Włoszech inhibitorami IL-1 (anakinrą, kanakinumabem), w okresie od stycznia 2008 roku do lipca 2016 roku. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Stilla u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	średnia.	tyg, 50-150 mg/co 6 tyg, 150-300 mg/co 8 tygodni, 2-4 mg/kg.co 8 tyg; najczęściej stosowano dawkę 150 mg/co 8 tygodni. Jednocześnie pacjenci mogli stosować GKS, DMARDs. <u>Okres leczenia dla osób leczonych anakinrą (dane dla populacji ogólnej): 23,34 (SD=27,06) miesięcy.</u>			
Badanie RCT o niższej wiarygodności – uMIZS i AOSD (brak danych na temat odsetka pacjentów stosujących wcześniej GKS czy DMARDs)					
NCT03265132 [31]-[35]	Badanie interwencyjne fazy III, randomizowane, poczwórnie zaślepione, prawdopodobnie wieloośrodkowe (ośrodki w USA), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA [^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> względem placebo). <u>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie danych z rejestru badań klinicznych i abstraktów konferencyjnych.</u> Czas trwania badania:	Pacjenci z chorobą Stilla - uMIZS lub AOSD (w kryteriach włączenia zawarto informację, iż chorzy mogli wcześniej stosować GKS i/lub DMARDs, nie podano jednak informacji jaki odsetek pacjentów faktycznie podejmował takie leczenie przed włączeniem do badania), N=12. <u>Grupa badana:</u> 2 (n=2) lub 4 (n=4) mg/kg/dobę, z maksymalną dawką odpowiednio 100 lub 200 mg raz na dobę, podskórną; N=6. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo imitujące anakinrę, N=6. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> - 12-tygodniowy, randomizowany, zaślepiony, kontrolowany placebo okres z dwoma poziomami dawek anakinry; - 4-tygodniowa obserwacja bezpieczeństwa po ostatniej dawce badanego produktu leczniczego.	Wszyscy pacjenci z grupy badanej ukończyli badanie. Żaden z chorych z grupy placebo nie ukończył badania: - n=1 z powodu zdarzeń niepożądanych; - n=2 z powodu braku skuteczności; - n=2 z powodu progresji choroby; - n=1 z powodu własnej decyzji pacjenta o wycofaniu się z badania. W badaniu wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ITT, tj. odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Z kolei z analizy wyników	- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami <i>American College of Rheumatology Pediatric 30 (ACRpedi 30)</i> bez gorączki w okresie 7 dni poprzedzających 2 tydzień badania - główny punkt końcowy; - odsetek osób z odpowiedzią na leczenie ACR30 bez gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1.; - odsetek pacjentów z odpowiedzią na poziomie ACR50 bez gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1.; - odsetek osób z odpowiedzią na poziomie ACR70 bez gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających	<u>Kryteria włączenia:</u> - podpisana świadoma zgoda na udział w badaniu; - pacjenci płci męskiej i żeńskiej o masie ciała ≥ 10 kg; - diagnoza choroby Stilla (kryteria ILAR dla uMIZS, kryteria Yamaguchi w przypadku AOSD); - jeśli pacjenci leczenia byli glikokortykosteroidami powinni byli stosować ich stałą dawkę przez co najmniej 1 tydzień przed randomizacją; - jeśli pacjenci leczenia byli metotreksatem, powinni byli stosować stałą dawkę leku przez co najmniej 8 tygodni przed randomizacją; - aktywna choroba; - pacjentki w wieku rozrodczym muszą w trakcie badania stosować skuteczną metodę antykoncepcji (możliwa jest abstynencja) oraz przed randomizacją przedstawić ujemny wynik testu ciążowego; - negatywny wynik testu uwalniania interferonu-gamma lub próba

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	wrzesień 2017-maj 2019. Sponsor: <i>Swedish Orphan Biovitrum</i> . Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.	Pierwszorzędowy punkt końcowy został oceniony w tygodniu 2. Trwała skuteczność i czas do odstawienia badanego leku były oceniane podczas całego okresu badania. Wizyta przesiewowa była opcjonalna i mogła zostać przeprowadzona w celu zidentyfikowania pacjentów, którzy mogliby zostać włączeni do badania. Podczas badania zaplanowano 6 wizyt i 2 kontakty telefoniczne, tj. : - Dzień 1 (wizyta wyjściowa); - Dzień 4 (kontakt telefoniczny); - Tydzień 1; - Tydzień 2; - Tydzień 4; - Tydzień 8; - Tydzień 12; - Tydzień 16 (kontakt telefoniczny; koniec badania).	skuteczności klinicznej wykluczono 1 chorego z grupy placebo, z powodu niespełnienia kryteriów włączenia specyficznych dla choroby.	tydzień 1.; - odsetek osób z odpowiedzią na poziomie ACR90 bez gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1.; - odsetek osób z odpowiedzią na leczenie na poziomie ACR50 bez gorączki w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2.; - odsetek osób z odpowiedzią na poziomie ACR70 bez gorączki w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2.; - odsetek osób z odpowiedzią na leczenie na poziomie ACR90 bez gorączki w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2.; - odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w ocenie lekarza (skala VAS; gdzie 0 – bardzo dobra odpowiedź; a 100 – brak odpowiedzi); - odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie w ocenie pacjenta/rodzica (skala VAS); - odsetek osób odpowiadających na leczenie, określony w oparciu o liczbę stawów z aktywnym zapaleniem stawów; - odsetek osób odpowiadających na	tuberkulinowa w ciągu 2 miesięcy przed randomizacją; jeśli nie był on dostępny, test wykonywano w dniu randomizacji. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - rozpoznanie choroby Still'a ponad 6 miesięcy przed randomizacją; - uprzednia randomizacja do tego badania lub udział w innym równoczesnym klinicznym badaniu interwencyjnym w ciągu 30 dni od randomizacji; - leczenie lekiem eksperymentalnym w ciągu 5 okresów półtrwania przed randomizacją; - wcześniejsze lub obecne leczenie anakinrą, kanakinumabem lub jakimkolwiek innym inhibitorem IL; - stosowanie następujących terapii przed randomizacją: narkotyczne leki przeciwbólowe w ciągu 24 godzin przed randomizacją, dapson lub etanercept w ciągu 3 tygodni przed randomizacją, dostawowe, domięśniowe lub dożylnie podanie glikokortykoidów lub dożylną immunoglobulinę (Ig) w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, dożylna Ig o udowodnionym działaniu modyfikującym chorobę Still'a, leflunomid, infliksymab lub adalimumab w ciągu 8 tygodni przed randomizacją, talidomid, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, 6-merkaptopuryna, azatiopryna, cyklofosfamid, chlorambucyl lub jakimkolwiek inny lek immunosupresyjny w ciągu 12 tygodni przed randomizacją, tocilizumab w ciągu 12 tygodni przed randomizacją lub jakimkolwiek inny lek immunomodulujący w ciągu 4 okresów półtrwania przed randomizacją, rytuksymab w ciągu 26 tygodni przed

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				leczenie, określony w oparciu o liczbę stawów z ograniczeniem ruchu; - odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie, określony w oparciu o poziom funkcjonalności (CHAQ/SHAQ); - odsetek pacjentów odpowiadających, w oparciu o poziom CRP (mg/l); - odsetek pacjentów bez gorączki w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2.; - odsetek pacjentów bez gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1.; - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w ogólnej ocenie aktywności choroby przez lekarza mierzonej w skali VAS; - zmiana od poziomu wyjściowego w ogólnej ocenie samopoczucia/stanu zdrowia przez pacjenta/rodzica mierzonej w skali VAS; - zmiana nasilenia bólu w ocenie pacjenta/ rodzica względem wartości wyjściowej (ocena w skali VAS od 0-brak bólu do 10-maskymalny ból); - zmiana poziomu CRP względem wartości wyjściowej;	randomizacją, żywe szczepionki w ciągu 1 miesiąca przed randomizacją; - znana obecność lub podejrzenie aktywnych, przewlekłych lub nawracających infekcji bakteryjnych, grzybiczych lub wirusowych, w tym gruźlicy, zakażenia HIV lub zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; - kliniczne dowody choroby lub uszkodzenia wątroby; - obecność ciężkiego zaburzenia czynności nerek; - obecność neutropenii; - obecność lub podejrzenie MAS na początku badania; - rozpoznanie MAS w ciągu ostatnich 2 miesięcy przed randomizacją; - historia choroby nowotworowej w ciągu 5 lat; - znana nadwrażliwość na białka pochodzące z <i>E. coli</i> lub jakiegokolwiek składniki Kineret® (anakinra); - kobiety w ciąży lub karmiące piersią; - przewidywana niezdolność do współpracy przy wydanych instrukcjach lub procedurach badania; - wystąpienie jakiegokolwiek stanu medycznego lub psychologicznego lub wyniku laboratoryjnego, który w opinii badacza może wpływać na zdolność pacjenta do spełnienia wymagań protokołu lub sprawia, że pacjent nie spełnia kryteriów włączenia do badania i leczenia anakinrą.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				- odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na poziomie ACR30, ACR50, ACR70 i ACR90; - odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na poziomie ACR30, ACR50, ACR70 i ACR90 w odniesieniu do obniżania dawki glikokortykosteroidów; - odsetek pacjentów bez wysypki; - zmiana poziomu hemoglobiny względem wartości wyjściowej; - zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowej; - zmiana poziomu ferrytyny względem wartości wyjściowej; - czas do rezygnacji z leczenia z dowolnego powodu; - czas do przerwania leczenia z powodu braku skuteczności lub postępującej choroby; - odsetek pacjentów, którzy rozpoczęli zmniejszanie dawki glikokortykosteroidów; - odsetek pacjentów, którzy zmniejszyli dawkę glikokortykosteroidów o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej; - procentowe zmniejszenie	

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				dawki glikokortykosteroidów względem wartości początkowej; - odsetek pacjentów z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym; - odsetek pacjentów z co najmniej jednym ciężkim zdarzeniem niepożądanym, w tym zgonem; - odsetek pacjentów z zespołem aktywacji makrofagów; - odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko anakinrze; - odsetek pacjentów z przeciwciałami neutralizującymi; - stężenia anakinry w surowicy przed podaniem dawki; - parametry farmakokinetyczne; - ocena aktywności uMIZS (JADAS27); - liczba dni opuszczonych w zakresie nauki lub pracy z powodu choroby Still'a; - odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą; - zmiana poziomu IL-6 względem wartości wyjściowej; - zmiana poziomu IL-18 względem wartości wyjściowej; - zmiana względem wartości	

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				wyjściowej poziomu kalprotektyny; - zmiana w stosunku do wartości początkowej poziomu neopteryny	
Badania obserwacyjne - AOSD					
Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41]	Dwuramienne, obserwacyjne, wieloośrodkowe (31 ośrodków), typu IIIB lub IIID ⁺ . <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych.</u> Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NOS: średnia.	Pacjenci z AOSD opornym na leczenie konwencjonalne (konwencjonalne leki immunosupresyjne i w niektórych przypadkach również leki biologiczne), N=75. <u>Grupa badana:</u> anakinra 100 mg/dobę, podskórną, N=41; <u>Grupa kontrolna:</u> tocilizumab 8 mg/kg/co 4 tygodnie dożylnie (n=22), 8 mg/kg/co 2 tygodnie (n=10), 4 mg/kg/co 4 tygodnie (n=2); N=34. Jednocześnie z badanymi lekami pacjenci mogli stosować konwencjonalne leki immunosupresyjne. Okres leczenia i obserwacji: co najmniej 1 rok - mediana 15,5 miesiąca w grupie leczonej anakinrą i 19 miesięcy w grupie leczonej tocilizumabem.	Brak danych na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji (lost to follow-up). Po 12 miesiącach terapii wyniki były dostępne dla 27/41 (65,9%) pacjentów z grupy badanej i 32/34 (94,1%) z grupy kontrolnej.	- odsetek pacjentów z gorączką, objawami stawowymi, wysypką, powiększonymi węzłami chłonnymi/wisceromegalią; - zmiana poziomu CRP, wskaźnika ESR, liczby leukocytów, stężenia hemoglobiny, poziomu ferrytyny; - odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię z powodu nieskuteczności; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci oporni na terapię standardowymi lekami immunosupresyjnymi, stosujący anakinrę lub tocilizumab. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43]	Dwuramienne, obserwacyjne, wieloośrodkowe (31 ośrodków), typu IIIB lub IIID ⁺ . <u>Badanie opublikowane, opisane</u>	Pacjenci z AOSD opornym na leczenie GKS i DMARDs, N=24. <u>Grupa badana</u> – początkowy lek biologiczny: anakinra (100-200 mg) lub tocilizumab (8 mg/kg), N=7 (w tym 7 leczonych anakinrą i 3 leczonych tocilizumabem);	-	- czas do uzyskania remisji choroby, - czas trwania remisji; - odsetek pacjentów z całkowitą remisją choroby; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci bazy danych, z diagnozą AOSD postawioną w latach 1987-2015, oporni na terapię GKS i DMARDs otrzymujący leki biologiczne (inhibitory TNF) lub inne (anakinra, tocilizumab) jako pierwszą linię leczenia biologicznego.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<u>na podstawie abstraktów konferencyjnych.</u> Czas trwania badania: brak danych; ale uczestniczyli w nim pacjenci zdiagnozowani w latach 1987-2015. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NOS: średnia.	<u>Grupa kontrolna</u> – początkowy lek biologiczny: inhibitory TNF - etanercept (brak danych nt dawkowania), infliximab (brak danych nt dawkowania), N=14. <u>Okres leczenia i obserwacji</u>: średnio 41 (SD=27) miesięcy.			<u>Kryteria wykluczenia</u>: - brak danych.
Vercruysse i wsp. 2019 [44]	Badanie dwuramienne, obserwacyjne, wieloośrodkowe (3 szpitale we Francji), retrospektywne, typu IIID⁺. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> Czas trwania badania: pacjenci leczeni do 2018 roku w ośrodkach uczestniczących w badaniu. Sponsor: brak sponsora.	Pacjenci z AOSD leczeni wcześniej GKS, DMARDs, N=27 (w tym 11 z postacią systemową AOS i 16 z przewlekłą postacią stawową). <u>Grupa badana</u>: anakinra, N=15; <u>Grupa kontrolna</u>: tocilizumab, N=17 (Niektórzy pacjenci byli leczeni obydwoima lekami) Jednocześnie pacjenci mogli stosować GKS. Okres leczenia: do 2018 roku, brak dokładnych danych prawdopodobnie do maksymalnie 24 miesięcy.	Brak danych na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji (lost to follow-up). 8/27 pacjentów (29,6%) przerwało terapię lekiem biologicznym z uwagi na uzyskaną odpowiedź na leczenie, bez nawrotów choroby.	- odpowiedź na leczenie (całkowita, częściowa); - ocena wpływu różnych czynników na efekty terapii; - ocena możliwości redukcji dawki lub zaprzestania stosowania GKS.	<u>Kryteria włączenia</u>: -pacjenci z AOSD leczeni w szpitalu Bordeaux, Pau i Dax do roku 2018; - wiek ≥16 lat; - diagnoza AOSD na podstawie kryteriów Yamaguchi i/lub Fautrel, z przewlekłym lub opornym na leczenie przebiegiem choroby, - stosowanie leków biologicznych. <u>Kryteria wykluczenia</u>: - wiek <16 lat; - diagnoza uMIZS; - wykluczenie diagnozy AOSD w czasie trwania choroby (niespełnienie kryteriów Yamaguchi i Fautrel) lub brak danych; - niestosowanie leków biologicznych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali NOS: wysoka.				
Farina i wsp. 2020 [45]	Badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe, retrospektywne, typu IIID⁺. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.</u> Czas trwania badania: brak danych Sponsor: autorzy otrzymywali granty/wsparcie z Abbvie, BMS, Celgene, Janssen, MSD, Mundipharma Pharmaceuticals, Novartis, Pfizer, Roche, SG, SOBI, Consultant of: Abbvie, Amgen, Biogen, BMS, Celltrion, Novartis, Pfizer, Roche, SG, and SOBI Ocena w skali NOS: średnia	Pacjenci z AOSD leczeni wcześniej GKS, DMARDs, N=42 (79 kursów terapii). <u>Grupa badana:</u> anakinra, N=41 (liczba kursów terapii); <u>Grupa kontrolna I:</u> tocilizumab, N=21 (liczba kursów); Grupa kontrolna II: inhibitory TNF, N=17 (liczba kursów). Jednocześnie pacjenci mogli stosować GKS, DMARDs. <u>Okres leczenia:</u> brak dokładnych danych prawdopodobnie do 24 miesięcy.	Brak danych na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji (<i>lost to follow-up</i>). Ogółem 46% kursów terapii zostało przerwanych; w tym 30% z powodu nieskuteczności, 13% z powodu zdarzeń niepożądanych; 3% z innych powodów.	- odsetek pacjentów pozostających na leczeniu danym lekiem biologicznym (ang. <i>Drug retention rate</i>, DRR); - ocena przyczyn przerwania terapii.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z AOSD leczeni w ośrodku różnymi lekami biologicznymi (osoby które otrzymały co najmniej jedną dawkę leku biologicznego). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.
Vitale i wsp. 2019 [46]-[48]	Jednoramienne, obserwacyjne, jednoośrodkowe (18 ośrodków we Włoszech),	Pacjenci z AOSD leczeni wcześniej GKS, DMARDs (głównie MTX), N=141. Większość pacjentów uczestniczyła w badaniu Colafrancesco i wsp.	Przerwanie terapii u 20 (14,2%) pacjentów z powodu długotrwałej remisji, u 16 (11,3%) z powodu pierwotnej	- ocena stosowanych dawek anakinry; - ocena długości trwania terapii anakinrą i przyczyn przerwania terapii;	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z AOSD zdiagnozowanym na podstawie kryteriów Yamaguchi i wsp. 1992, leczeni anakinrą w 18 ośrodkach we Włoszech;

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	retrospektywne, typu IVC [^] . <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych (najnowsze dane) i abstraktu konferencyjnego.</u> Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak sponsora. Ocena w skali NICE: 6 punktów.	2017 [57]-[58]. <u>Stosowane leczenie:</u> - anakinra w dawce 100 mg/dobę (u większości, tj. 90,8% pacjentów). Jednocześnie pacjenci mogli stosować GKS, DMARDs. <u>Okres leczenia:</u> średnio 35,96 (SD=36,05) miesięcy (mediana 23 miesiące). Pacjenci byli poddawani szczegółowej ocenie klinicznej i laboratoryjnej co tydzień w czasie pierwszego miesiąca terapii, a następnie co 3 miesiące.	nieskuteczności, u 11 (7,8%) z powodu wtórnej nieskuteczności, u 25 (17,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych.	- analiza czynników wpływających na brak skuteczności terapii anakinrą/długość terapii anakinrą; - analiza stosowanych jednocześnie z anakinrą terapii; - ocena wyników terapii w zależności od czasu od wystąpienia objawów choroby do rozpoczęcia terapii anakinrą i w zależności od linii leczenia, w której stosowana była anakinra; - profil bezpieczeństwa.	- świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53]	Jednoramienne, obserwacyjne, jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Mediolanie, we Włoszech), retrospektywne, typu IVC [^] . <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej (najnowsze dane) i abstraktów konferencyjnych.</u>	Pacjenci z AOSD o poważnym nasileniu lub opornym na leczenie NLPZ, GKS i DMARDs (głównie MTX), N=20. <u>Stosowane leczenie:</u> lek biologiczny – anakinra w dawce 100 mg/dobę (u 16 pacjentów jako I lek biologiczny), u pozostałych etanercept, tocilizumab, adalimumab; finalnie anakinra stosowana u 20 pacjentów (w tym u 4 po niepowodzeniu innych leków biologicznych). Jednocześnie pacjenci mogli stosować GKS, DMARDs.	4 pacjentów przerwało terapię anakinrą	- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (całkowita, częściowa); - odsetek pacjentów z niepowodzeniem terapii; - ocena konieczności stosowania jednocześnie GKS, DMARDs, - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z AOSD leczeni lekami biologicznymi w szpitalu San Rafael w Mediolanie, we Włoszech w okresie od 1998 roku do grudnia 2013, obserwowani przez co najmniej 12 miesięcy; - oporność na jednoczesne stosowanie NLPZ, GKS i DMARDs, definiowana jako utrzymywanie się objawów stawowych lub układowych i/lub przekroczenie normy poziomu markerów stanu zapalnego, pomimo stosowania przez co najmniej 6 miesięcy ww terapii; - diagnoza AOSD wg kryteriów Yamaguchi i wsp. 1992; w zależności od przebiegu choroby pacjenci byli klasyfikowani do podgrupy z przewlekłym, stawowym przebiegiem lub przebiegiem układowym,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Czas trwania badania: 1998-grudzień 2013. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 5 punktów.	<u>Okres obserwacji:</u> co najmniej 12 miesięcy (od 12 miesięcy do 9 lat), okres leczenia anakinrą: od 3 do 102 miesięcy.			bez przewlekłego zajęcia stawów – z uwagi na brak ogólnej definicji przebiegu stawowego, autorzy badania zdefiniowali go jako objawy stawowe utrzymujące się przez co najmniej 1 rok lub przetrwałe, pomimo stosowanej terapii. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55]	Jednoramienne, obserwacyjne, wieloośrodkowe (19 ośrodków w Hiszpanii), retrospektywne, typu IVC[^]. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej (najnowsze dane) i abstraktów konferencyjnych.</u> Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: częściowe finansowanie z RETICS Programs, RD08/0075 (RIER), i RD12/0009/0013 z "Instituto de Salud Carlos III" (ISCIII) (Hiszpania).	Pacjenci z AOSD opornym na leczenie GKS i syntetycznymi lekami immunosupresyjnymi (głównie MTX), N=41. <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra w dawce 100 mg/dobę, podskórnie. Jednocześnie pacjenci mogli stosować GKS, DMARDs (głównie MTX). <u>Okres obserwacji/leczenia:</u> około 1 roku (mediana 16 miesięcy; IQR: 5-50 miesięcy)	Po 12 miesiącach 14 (34%) pacjentów przerwało terapię z następujących przyczyn: remisja w 1 przypadku, zdarzenie niepożądane u 5, brak skuteczności u 7, planowana ciąża u 1 pacjenta.	- odsetek pacjentów z poszczególnymi objawami choroby (klinicznymi i laboratoryjnymi: hemoglobina, anemia, poziom białych krwinek, CRP, ESR, poziom ferrytyny); - ocena konieczności stosowania jednocześnie GKS, - odsetek pacjentów, u których możliwe było obniżenie dawki anakinry; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z AOSD, którzy stosowali wcześniej syntetyczne leki immunosupresyjne i w niektórych przypadkach leki biologiczne; - pacjenci stosujący anakinrę z powodu nieskuteczności [oporności] i/lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania syntetycznych leków immunosupresyjnych; - diagnoza AOSD na podstawie kryteriów Yamaguchi i wsp. 1992; - pisemna, świadoma zgoda na udział [wykorzystanie wyników] w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - zapalenie wątroby typu B lub C; - utajona gruźlica na podstawie wyników próby tuberkulinowej i/lub testu Quantiferon i rentgena klatki piersiowej.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali NICE: 6 punktów.				
Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]	Obserwacyjne, wieloośrodkowe (18 ośrodków we Włoszech), retrospektywne, typu IVC[^]. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej (najnowsze dane) i abstraktu konferencyjnego.</u> Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 6 punktów.	Pacjenci z AOSD opornym na leczenie NLPZ, GKS i DMARDs (głównie MTX), N=140. <u>Stosowane leczenie:</u> wyjściowo anakinra w dawce 100 mg/dobę (u 90,7% pacjentów). Jednocześnie pacjenci mogli stosować GKS, DMARDs (głównie MTX). <u>Okres obserwacji/leczenia:</u> 35,7 miesiąca.	Żaden pacjent nie został utracony z okresu obserwacji. Po 12 miesiącach 71/140 (50,7%) pacjentów przerwało terapię z następujących powodów: zdarzenie niepożądane w 24/71 przypadków, remisja choroby w 20/71 przypadkach, pierwotna nieskuteczność: 16/71, wtórna nieskuteczność u 11/71 pacjentów.	- nasilenie choroby w zmodyfikowanej skali Pouchot's; - ocena nasilenia choroby w DAS-28; - odsetek pacjentów z całkowitą remisją choroby; - odsetek pacjentów z utrzymującymi się psozczególnymi klinicznymi i laboratoryjnymi objawami choroby; - odsetek pacjentów z niepowodzeniem terapii, - ocena konieczności stosowania jednocześnie GKS, - odsetek pacjentów, u których możliwe było obniżenie dawki anakinry; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z AOSD, zdiagnozowani na podstawie kryteriów Yamaguchi i wsp. 1992, z 18 włoskich ośrodków uniwersyteckich, leczeni lekami skierowanymi przeciwko IL-1 (anakinrą lub kanakinumabem) po niepowodzeniu terapii NLPZ i lekami immunosupresyjnymi takimi jak GKS i DMARDs a w niektórych przypadkach również innymi lekami biologicznymi. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Iliou i wsp. 2013 [59]	Obserwacyjne, jednoośrodkowe (1 ośrodek kliniczny w Grecji), jednoramienne, retrospektywne, typu IVC[^]. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u>	Pacjenci z AOSD leczeni różnymi lekami (N=44), w tym 10 z chorobą oporną na GKS i DMARDs, leczonych anakinrą. <u>Stosowane leczenie w subpopulacji leczonej anakinrą:</u> anakinra w dawce 100 mg/dobę, N=10. <u>Okres obserwacji/leczenia dla subpopulacji leczonej anakinrą:</u> brak danych (w populacji ogólnej mediana okresu obserwacji: 7 lat;	Brak danych	- ocena objawów choroby (klinicznych i laboratoryjnych) w momencie rozpoznania/terapii; - ocena aktywności choroby w zmodyfikowanej skali Pouchot; - ocena efektów terapii (odpowiedź na leczenie – remisja choroby)*; - ocena możliwości redukcji stosowanych GKS*;	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z AOSD, zdiagnozowani na podstawie kryteriów Yamaguchi i wsp. 1992, Fautrel i wp. 2002 lub Cush i wsp. 1987, leczeni w greckim ośrodku klinicznym w Ioannina pomiędzy 1985 a 2011 rokiem. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Czas trwania badania: 1985-2011. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 5 punktów.	zakres: 2-19 lat).		- profil bezpieczeństwa. *dla oznaczonych punktów końcowych podano dane dla subpopulacji leczonej anakinrą	
Sfriso i wsp. 2016 [60]	Obserwacyjne, wieloośrodkowe (15 ośrodków klinicznych we Włoszech), jednoramienne, retrospektywne, typu IVC^. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> Czas trwania badania: marzec-maj 2013. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 6 punktów.	Pacjenci z AOSD leczeni różnymi lekami (N=245) w tym 35 z chorobą oporną na GKS i DMARDs, leczonych anakinrą. <u>Stosowane leczenie w</u> subpopulacji leczonej anakinrą: brak danych na temat dawkowania. <u>Okres obserwacji/leczenia</u> dla subpopulacji leczonej anakinrą: brak danych.	Brak danych	- ocena objawów choroby (klinicznych i laboratoryjnych) w momencie rozpoznania; - ocena stosowanego leczenia i efektów tej terapii (odpowiedzi na leczenie)*; - ocena występowania schorzeń współistniejących. *dla oznaczonych punktów końcowych podano dane dla subpopulacji leczonej anakinrą	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z AOSD z 15 ośrodków klinicznych we Włoszech, zdiagnozowani na podstawie kryteriów Yamaguchi i wsp. 1992: wymagane wystąpienie 5 głównych, dodatkowych i wykluczających kryteriów, spośród których musiały zostać spełnione 2 główne kryteria: obecność okresowej gorączki ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) trwającej przez tydzień lub dłużej, ból stawów przez co najmniej 2 tygodnie, charakterystyczna wysypka i leukocytoza (liczba białych krwinek $\geq 10\ 000/\text{mm}^3$) z $>80\%$ granulocytów, podczas gdy kryteria doatkowe obejmowały: ból gardła, powiększenie węzłów chłonnych i/lub splenomegalię, nieprawidłowości w testach wątrobowych i negatywny czynnik reumatoidalny i poziom przeciwciał przeciwjądrowych (ANA). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - infekcje, nowotwory złośliwe lub inne schorzenia reumatyczne.
Ugurlu i wsp., 2018 [61]-[62]	Jednoramienne, obserwacyjne oparte na danych klinicznych i laboratoryjnych pacjentów, jednoośrodkowe, retrospektywne typu	Dorośli pacjenci z chorobą Stilla, N=14. Prawdopodobnie wszyscy przyjmowali wcześniej GKS, większość stosowała także DMARDs (MTX, cyklosporyna), a 7 inne leki biologiczne (2-etanercept, 3-tocilizumab, 1-infliximab, 1-	7 pacjentów zaprzestało terapii anakinrą z czego: - 1 z powodu pokrzywki wywołanej lekami, - 1 z powodu pierwotnego braku odpowiedzi na ankinrę,	- obniżenie poziomu CRP; - obniżenie OB.; - obniżenie poziomu ferrytyny; - poprawa stanu zdrowia ocenianego przez pacjenta (na podstawie skali VAS);	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci dorośli z chorobą Stilla stosujący anakinrę. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	IVC^. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie abstraktów (artykułu oraz konferencyjnego).</u> Czas trwania badania: nie podano. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 4 punkty.	adalimumab). <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra w dawce 100 mg/dobę (n=13) lub 200 mg/dobę (n=1). <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> - czas leczenia – średnio 11,4 miesiąca; - czas do kontroli - średnio 33,5 ± 30,07 miesiąca.	- u 4 z powodu wtórnego braku odpowiedzi na anakinrę, - 1 z powodu ciężkiego zapalenia płuc.		
Fitzgerald i wsp. 2005 [63]	Opis 4 przypadków, typu IVD^. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> Czas trwania badania: pacjenci obserwowani w latach 2001-2004. Sponsor: brak danych.	Pacjenci z AOSD oporną na leczenie GKS i DMARDs (MTX u 3 chorych), N=4. <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra 100 mg/dobę, podskórną. Jednocześnie pacjenci mogli stosować GKS i DMARDs (MTX). <u>Okres leczenia</u> anakinrą i obserwacji: do około 18 miesięcy.	-	- ocena efektów terapii (objawów klinicznych i parametrów laboratoryjnych), - ocena jednoczesnego stosowania GKS i DMARDs; -profil bezpieczeństwa.	-
Haraoui i wsp. 2004 [64]	Opis 3 przypadków, typu IVD^. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.</u>	Pacjenci z AOSD oporną na leczenie GKS i DMARDs (w tym co najmniej MTX), N=3. <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra 100 mg/dobę. Jednocześnie pacjenci mogli stosować GKS, DMARDs.	-	- ocena efektów terapii, nasilenia zapalenia błony maziowej; - ocena jednoczesnego stosowania GKS; - profil bezpieczeństwa.	-

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych.	Okres leczenia i obserwacji: do 6 miesięcy terapii anakinrą.			
Priori i wsp. 2008 [65]	Opis 3 przypadków, typu IVD [^] . <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> Czas trwania badania: pacjenci zdiagnozowani w latach 2000-2007. Sponsor: brak danych.	Pacjenci z AOSD oporną na leczenie GKS i DMARDs/lekami antymalarycznymi, N=3. Stosowane leczenie: anakinra 100 mg/dobę (chora nr 2). Jednocześnie pacjenci mogli stosować GKS. <u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 12-29 miesięcy terapii anakinrą.	1 pacjent przerwał terapię z powodu wysypki	- ocena nasilenia objawów choroby (ACR20, ACR50, DAS28, ogólna ocena aktywności choroby w skali VAS, ocena poziomu markerów stanu zapalnego); - ocena jednoczesnego stosowania GKS; - ocena uszkodzenia stawów w badaniu USG; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z AOSD zdiagnozowanym na podstawie kryteriów Yamaguchi i wsp. 1992, z chorobą oporną na konwencjonalne leczenie, ze szpitala w Sapienzie we Włoszech. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Maria i wsp. 2014 [66]	Jednoramienne, obserwacyjne badanie, retrospektywne typu IVC [^] . <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> Czas trwania badania: nie podano. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 4 punkty.	Dorośli pacjenci z chorobą Stilla (AOSD), N=8 (w tym 4 leczonych anakinrą). Wszyscy przyjmowali wcześniej GKS, DMARDs (MTX, cyklosporyna, talidomid, azatiopryna, immunoglobulina). <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra. <u>Okres leczenia anakinrą:</u> średnio, 25 miesięcy [SD=8; mediana=24 (zakres 2-57)]	Wszyscy pacjenci ukończyli badanie.	- remisja choroby; - częściowa odpowiedź na leczenie.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci dorośli z chorobą Stilla (diagnoza wg kryteriów Fautrel i Yamaguchi) stosujący anakinrę. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67]	Jednoramienne , badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe (baza danych szpitala w Lyonie we Francji)), retrospektywne, typu IVC^ <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> Czas trwania badania: pacjenci zarejestrowani w bazie danych szpitala w latach 1998-2010. Sponsor: autorzy publikacji otrzymywali wsparcie finansowe (osobiste lub instytucjonalne) z PS: Pfizer, LFB, and GlaxoSmithKline, przy czym żaden ze sponsorów nie był zaangażowany przeprowadzenie badania. Ocena w skali NICE: 5 punktów.	Pacjenci z AOSD, N=57 (leczeni różnymi lekami w ramach różnych linii leczenia, w tym po niepowodzeniu GKS i DMARDs stosujący anakinrę). Spośród 57 pacjentów u 3 nastąpiła spontaniczna regresja choroby i nie otrzymali oni leczenia. Pozostałych 54 chorych otrzymało co najmniej jedną linię leczenia. 51 chorych leczonych było GKS, 28 NLPZ, 23 dożylnymi immunoglobulinami w ramach 1-4 linii leczenia. U chorych z niepowodzeniem tych terapii stosowano w kolejnych liniach leczenia leki biologiczne: w tym inhibitory TNF (17; w 3-6 linii) lub anakinrę (N=6, w ostatnich liniach leczenia tj. 5-6 linii). W dyskusji zaznaczono, że leczenie lekami biologicznymi było wdrażane w momencie oporności na terapię GKS i DMARDs. <u>Okres leczenia:</u> - w populacji ogólnej (N=57): średnio 8,4 roku; - w podgrupie leczonej anakinrą (N=6): średni okres obserwacji 27,8 miesiąca (zakres: 14-36 miesięcy).	Brak danych na temat osob utraconych z okresu obserwacji. W subpopulacji leczonej anakinrą 1 (16,7%) pacjent przerwał terapię z powodu nawrotu choroby.	- odpowiedź na leczenie; - ocena wpływu czynników prognostycznych na przebieg choroby; - analiza wyjściowych objawów i markerów biologicznych u pacjentów; - profil bezpieczeństwa	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci zarejestrowani w bazie danych szpitala w Lyonie we Francji, w latach 1998-2010, z AOSD zdiagnozowaną na podstawie kryteriów Yamaguchi lub Fautrel. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wystąpienie objawów choroby przed 16 rokiem życia; - niewystarczające/niekompletne dane medyczne.
Franchini i wsp. 2010 [68]	Jednoramienne badanie	Pacjenci z AOSD, N=45 (leczeni różnymi lekami, w tym po	Brak danych na temat osob utraconych z okresu	- odpowiedź na leczenie po zastosowaniu	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z diagnozą AOSD, postawioną w

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	obserwacyjne, jednoośrodkowe (baza danych szpitala w Mediolanie we Włoszech), retrospektywne, typu IVC[^]. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> Czas trwania badania: pacjenci zdiagnozowani w latach 1991-grudzień 2008. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 6 punktów	niepowodzeniu GKS i DMARDs stosujący anakinrę). Wszyscy pacjenci stosowali NLPZ, pozostali stosowali różne leki w tym GKS, DMARDs (metotreksat, cyklosporynę, hydroksychlorochinę, azatioprynę, sulfasalazynę), a po niepowodzeniu GKS i DMARDs także leki biologiczne, w tym etanercept, adalimumab czy anakinrę. Ogółem 6 pacjentów stosowało anakinrę w dawce 100 mg/dobę po niepowodzeniu (niesatysfakcjonującej odpowiedzi) na leczenie GKS i DMARDs. Okres leczenia/obserwacji: co najmniej 24 miesiące, średnio 56 miesięcy.	obserwacji. W subpopulacji leczonej anakinrą 1 (16,7%) pacjent przerwał terapię z powodu braku odpowiedzi na leczenie.	poszczególnych leków	latach 1991-2008 w szpitalu w Mediolanie we Włoszech, na podstawie kryteriów Yamaguchi i potwierdzonej przez co najmniej jednego starszego reumatologa. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.
Giampietro i wsp. 2013 [69]	Jednoramienne, obserwacyjne, wieloośrodkowe (9 ośrodków klinicznych we Francji), retrospektywne, typu IVC[^]. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> Czas trwania badania:	Pacjenci z AOSD opornym na leczenie NLPZ, GKS i DMARDs (głównie MTX), lekami biologicznymi N=28. <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra (Amgen/Biovitrum) w dawce 100 mg/dobę. Jednocześnie pacjenci mogli stosować GKS, DMARDs. <u>Okres obserwacji/terapii:</u> do 23 miesięcy.	12 (43%) pacjentów przerwało terapię anakinrą, z tym: 2 z powodu częściowej odpowiedzi, która była niezadowalająca, 4 z powodu zaostrzenia choroby, 2 z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 z powodu planowanej ciąży, 3 z powodu całkowitej remisji.	- odsetek pacjentów z odpowiedzią [remisją] na leczenie (całkowita, częściowa); - odsetek pacjentów z niepowodzeniem terapii; - ocena konieczności stosowania jednocześnie GKS, DMARDs, - odsetek pacjentów, u których możliwa była redukcja dawki anakinry; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z AOSD, zdiagnozowaną zgodnie z klasyfikacją Yamaguchi i wsp. 1992 lub Fautrel i wsp. 2002; - stosowanie terapii anakinrą w dawce 100 mg/dobę z powodu aktywności choroby w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX; - pacjenci rekrutowani byli na dwa sposoby: uczestniczący w innym badaniu (przeprowadzonym z udziałem CRI network – Club Rhumatismes et Inflammations; Lequerre i wsp. 2008) lub powiadomienie francuskich reumatologów lub internistów za pośrednictwem poczty elektronicznej oraz ankiety internetowej

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	ankieta przeprowadzona w celu identyfikacji pacjentów w latach 2009-2010. Sponsor: główny autor otrzymał grant z Uniwersytetu L'Aquila (Włochy), a drugi autor grant z Uniwersytetu w Tunisie (Turcja). Ocena w skali NICE: 6 punktów.				przeprowadzonej między kwietniem a lipcem 2010 na stronie internetowej CRI (http://www.cri-net.com). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Riera i wsp. 2011 [70]	Obserwacyjne, wieloośrodkowe (2 ośrodki kliniczne w Katalonii, Hiszpania), jednoramienne, retrospektywne, typu IVC^. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> Czas trwania badania: pacjenci zdiagnozowani w latach 1984-2008. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE: 6	Pacjenci z AOSD leczeni różnymi lekami (N=41), w tym 5 z chorobą oporną na GKS i DMARDs (co najmniej MTX), część również lekami biologicznymi, leczonych anakinrą. <u>Stosowane leczenie w subpopulacji leczonej anakinrą:</u> brak danych co do dawkowania anakinry; jednocześnie pacjenci mogli stosować GKS i/lub DMARDs. <u>Okres obserwacji/leczenia dla subpopulacji leczonej anakinrą:</u> brak danych (w populacji ogólnej co najmniej 12 miesięcy; średnia okresu obserwacji: 112,85 miesięcy; SD=60 miesięcy).	1 pacjent z populacji ogólnej został utracony z okresu obserwacji po 14 miesiącach remisji bez terapii	- ocena objawów choroby (klinicznych i laboratoryjnych) w momencie rozpoznania; - ocena zmian w stawach na podstawie USG; - ocena stosowanego leczenia i efektów tej terapii (odpowiedzi na leczenie [remisji choroby])*; - profil bezpieczeństwa; - ocena występowania schorzeń współistniejących. *dla oznaczonych punktów końcowych podano dane dla subpopulacji leczonej anakinrą	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z AOSD, zdiagnozowani na podstawie kryteriów Yamaguchi i wsp. 1992, w latach 1984-2008 w dwóch reumatologicznych ośrodkach klinicznych w Katalonii (Barcelonie), w Hiszpanii, ze szczególnym uwzględnieniem poziomu ferrytyny <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	punktów.				
Naumann i wsp. 2010 [71]	Opis 8 przypadków, prospektywne, prospektywne, typu IVD[^]. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie listu do redakcji.</u> Czas trwania badania: pacjenci obserwowani od grudnia 2004 roku do 2010 roku. Sponsor: brak danych	Pacjenci z AOSD opornym na leczenie GKS, DMARDs (głównie MTX), lekami biologicznymi N=8. <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra w dawce 100 mg/dobę, podskórnie. Jednocześnie pacjenci mogli stosować GKS, DMARDs. <u>Okres obserwacji/leczenia anakinrą:</u> od 6 do 48 miesięcy.	Brak danych	- pacjenci z trwałą remisją choroby; - ocena redukcji poziomu markerów stanu zapalnego (poziomu CRP, ESR); - ocena możliwości redukcji stosowanych GKS i/lub DMARDs; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z AOSD, zdiagnozowani na podstawie kryteriów Yamaguchi i wsp. 1992, - choroba oporna na leczenie GKS, DMARDs, w tym MTX a w niektórych przypadkach również na leki biologiczne. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Giampietro i wsp. 2010 [72]	Jednoramienne badanie obserwacyjne – ankieta przeprowadzona wśród pacjentów z bazy danych CRI, wielośrodkowe, retrospektywne, typu IVC[^]. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.</u> Czas trwania badania: bd. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NICE:	Pacjenci z AOSD z niepowodzeniem terapii GKS, DMARDs i leków biologicznych, N=19. <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra w dawce 100 mg/dobę, podskórnie. <u>Okres leczenia/obserwacji:</u> średni okres obserwacji: 30,7 miesiąca.	Jeden pacjent (5,2%) przerwał terapię anakinrą z powodu zdarzeń niepożądanych, a 4 z powodu długotrwałej remisji.	- odpowiedź na leczenie; - ocena możliwości redukcji dawki GKS i/lub DMARDs; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci uczestniczący we wcześniejszym badaniu lub w ankiecie na stronie internetowej CRI; - diagnoza AOSD na podstawie kryteriów Yamaguchi i terapia anakinrą <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano. <u>Dane i wyniki pacjentów zbierano retrospektywnie za pomocą wystandaryzowanego kwestionariusza.</u>

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	5 punktów.				
Kotter i wsp. 2007 [99]	Opis 4 przypadków, typu IVD [^] oraz przegląd literatury. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> Czas trwania badania: dane pacjentów z lat 1995-2005. Sponsor: brak danych.	Pacjenci z AOSD oporną na leczenie standardowymi lekami (GKS, DMARDs – co najmniej MTX), N=4. <u>Stosowane leczenie:</u> anakinra 100 mg/dobę, podskórną. Jednocześnie pacjenci mogli stosować GKS i DMARDs. <u>Okres leczenia anakinrą:</u> 12-44 miesięcy	Żaden z pacjentów nie przerwał terapii anakinrą.	- ocena nasilenia objawów choroby (klinicznych i parametrów badań laboratoryjnych); - ocena osiągnięcia remisji choroby i czas jej trwania; - ocena konieczności stosowania dodatkowych GKS, DMARDs.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z AOSD zdiagnozowanym na podstawie kryteriów Yamaguchi i wsp. 1992, z chorobą oporną na standardowe leczenie. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych.
Badania uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa					
Ilowite i wsp. 2009 [118]- [120]	Badanie eksperymentalne fazy II, randomizowane, zaślepione, wieloośrodkowe (17 ośrodków w USA, Kanadzie, Australii, Nowej Zelandii, Kostaryce); przeprowadzone w układzie grup równoległych*, typu IIA [^] (podejście do testowanej hipotezy: superiority względem placebo). <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji</u>	Pacjenci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów (głównie z postacią wielostawową; w momencie rekrutacji do badania 17% chorych miało uMIZS, większość z aktywnymi objawami choroby pomimo terapii metotreksatem), N=86. Badanie składało się z fazy otwartej (<i>run-in</i>), fazy RCT i otwartej fazy przedłużonej. <u>Faza otwarta (run-in)</u> - anakinra w dawce 1 mg/kg/1xdobę, podskórną (maksymalnie 100 mg/1xdobę) – fiołki z roztworem anakinry o stężeniu 100 mg/ml, wstrzyknięcie było wykonywane przez rodzica, opiekuna lub pacjenta,	Osoby, które nie ukończyły badania: Żaden z pacjentów nie został utracony z okresu obserwacji (<i>lost to follow-up</i>); 7 (8,1%) chorych nie ukończyło fazy <i>run-in</i> (4 z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 wycofało zgodę na udział w badaniu), a 27 (31,4%) nie uzyskało odpowiedzi na leczenie i nie kontynuowało terapii w fazie RCT. W fazie RCT: - grupie badanej badania nie ukończyło 6 (24%) pacjentów, w tym 4 z powodu zaostrzenia	- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami <i>American College of Rheumatology</i> 30; - odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby; - czas do zaostrzenia objawów choroby; - ocena stanu zdrowia dziecka w kwestionariuszu <i>Health Assessment Questionnaire</i> (CHAQ); - ocena ESR; - farmakokinetyka; - immunogenność; - ocena profilu bezpieczeństwa (główny punkt końcowy).	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku 2-17 lat, o masie ciała co najmniej 10 kg; - pacjenci z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, niezależnie od objawów występujących w początkowym okresie choroby; - ≥5 obrzękniętych stawów w wyniku zapalenia (nie w wyniku przerostu kości) i 3 stawy o ograniczonej ruchomości w czasie wizyty przesiewowej i w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu; - terapia stabilnymi dawkami metotreksatu przez 6 tygodni przed włączeniem do badania i niestosowanie leków biologicznych w okresie 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie udziału w badaniu; - stosowanie stabilnych dawek metotreksatu w czasie otwartej i

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<u>pełnotekstowych</u> Czas trwania badania: lipiec 2000-luty 2004. Sponsor: Amgen Inc. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (faza RCT): niejasne. *Pacjenci, którzy doświadczyli zaostrzenia choroby w czasie zaślepienia fazy RCT, mogli zostać przestawieni na leczenie stosowane w drugiej grupie tj. chorzy leczeni anakinrą - na placebo, a chorzy leczeni placebo-na anakinrę (w sposób zaślepienia). Następnie, po zakończeniu fazy RCT chorzy mieli możliwość uczestniczenia w otwartej fazie przedłużonej.	poinstruowanego co do sposobu jego przeprowadzenia (wstrzyknięcie w górną część uda, ramienia lub brzuch); N= 86. Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR30, uczestniczyli w fazie RCT. <u>Faza RCT:</u> Grupa badana: anakinra w dawce 1 mg/kg/dobę, podskórnie (maksymalnie 100 mg/dobę); N=25; Grupa kontrolna: placebo (sposób podania identyczny jak anakinry), N=25. Otwarta faza przedłużona - anakinra w dawce 1 mg/kg/dobę, podskórnie (maksymalnie 100 mg/dobę); N=44. Pacjenci równocześnie z anakinrą mogli kontynuować stosowanie stabilnych dawek NLPZ, doustnych GKS (≤ 10 mg/dobę lub 0,2 mg/kg/dobę prednizonu) i DMARDs (tylko metotreksat, minimalna dawka 10 mg/m²/tydzień; maksymalna dawka 40 mg/tydzień). <u>Okres leczenia i obserwacji w fazie RCT:</u> 12 tygodniowa faza otwarta + 16-tygodniowa faza zaślepienia+12 miesięczna otwarta faza przedłużona.	objawów choroby; - w grupie kontrolnej badania nie ukończyło 13 (52%) pacjentów z badania; w tym 10 z powodu zaostrzenia objawów choroby. W otwartej fazie przedłużonej uczestniczyło łącznie 44 pacjentów (30, którzy ukończyli fazę RCT i 17, którzy nie ukończyli fazy RCT z powodu nieskuteczności terapii. Otwartej fazy przedłużonej nie ukończyło 15 pacjentów (34,1%), w tym większość z powodów innych niż zdarzenie niepożądane (w tym 3 wycofało zgodę na udział w badaniu, 2 z powodu decyzji administracyjnej, a 2 zostało utraconych z okresu obserwacji). W badaniu wyniki przedstawiono w populacji mITT, tj. odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonej terapii.		randomizowanej fazy badania (minimalna dawka 10 mg/m²/tydzień; maksymalna dawka 40 mg/tydzień); - w przypadku stosowania przez pacjenta NLPZ i/lub GKS – ustabilizowana dawka przez 4 tygodnie przed pierwszym podaniem leku w ramach badania i w czasie uczestnictwa w badaniu (w przypadku prednizonu dawka ≤ 10 mg/dobę lub 0,2 mg/kg/dobę); - negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym; - pisemna zgoda pacjentów/opiekunów pacjenta na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - poziom ALT lub AST ≥ 2x powyżej górnej granicy normy (GGN); - poziom kreatyniny $> 1,5$x GGN; - liczba białych krwinek $< 2,0 \times 10^9/l$, neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/l$, płytek krwi $< 150 \times 10^9/l$; - dzieci stosujące inny DMARD niż metotreksat; - dzieci otrzymujące dostawowe lub systemowe iniekcje GKS w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem udziału w badaniu; - pacjenci z klinicznie istotnymi schorzeniami systemowymi: hepatologicznymi, nefrologicznymi, neurologicznymi, endokrynnymi, kardiologicznymi, żołądkowo-jelitowymi (z wyjątkiem zależnych od NLPZ problemów żołądkowo-jelitowych) lub hematologicznymi lub objawami chorób systemowych takimi jak: okresowa gorączka, wysypka, hepatosplenomegalia lub zapalenie osierdza, w ciągu 24

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					tygodni przed podaniem pierwszej dawki anakinry.
Smith i wsp. 2018 [121]-[122]	Opis 5 przypadków wyodrębnionych z dużego, wieloośrodkowego (ośrodki w Kanadzie i USA), prospektywnego badania kohortowego (<i>Organization of Teratology Information Specialists Autoimmune Diseases in Pregnancy Project</i>), typu IVA[^]. <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i abstraktu konferencyjnego</u> Czas trwania badania: 2004-2017. Sponsor: brak sponsora. Ocena w skali NICE: 6 punktów.	Pacjentki z chorobą Still'a (AOSD lub uMIZS), które stosowały anakinrę w czasie ciąży, N=5. Anakinra w dawce 100 mg/dobę; w tym 4 pacjentki 1x/dobę a jedna pacjentka 1x/tydzień. Po przerwaniu stosowania anakinry w związku z ciążą, u niektórych pacjentek konieczne było stosowanie GKS.	-	- ocena przebiegu ciąży (w tym stanu zdrowia matki i dziecka), porodu oraz parametrów i stanu dziecka po urodzeniu.	<u>Kryteria włączenia:</u> - dane uzyskane z prospektywnego badania kohortowego (<i>Organization of Teratology Information Specialists [OTIS] Autoimmune Diseases in Pregnancy Project</i>), dedykowanego przebiegu ciąży u kobiet z USA i Kanady, ze schorzeniami autoimmunologicznymi, które kontaktowały się z serwisem z zakresu poradnictwa prowadzonym przez OTIS lub były bezpośrednio rekrutowane przez lekarzy specjalistów z dziedziny reumatologii, gastroenterologii, dermatologii, neurologii, położników, pielęgniarki i innych fachowych pracowników służby zdrowia poprzez e-mail, spotkania i stronę internetową; - rekrutacja prowadzona była w latach 2004-2017 i obejmowała kobiety przed 19 tygodniem ciąży, które nie uczestniczyły wcześniej w tym badaniu, w czasie poprzedniej ciąży; - pisemna zgoda na udział w badaniu; - w publikacji uwzględniono jedynie pacjentki z chorobą Still'a (AOSD lub uMIZS), które stosowały anakinrę w czasie ciąży.

[^]Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996. PGA: ogólna ocena choroby przez lekarza; PGE: ogólna ocena dobrostanu pacjenta (lub rodzica); CHAQ: skala oceny jakości życia w populacji pediatrycznej; JADAS-71: 71-stawowa ocena aktywności w młodzieńczym zapaleniu stawów

Tabela 45. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie ANAJIS [1]-[2].

Cecha/parametr		Anakinra N=12	Placebo N=12	Wszyscy pacjenci łącznie N=24
Cechy demograficzne	Płeć żeńska, n (%)	7 (58%)	8 (67%)	15 (63%)
	Wiek, średnia (SD) [lata]	9,5 (5,19)	7,5 (3,73)	8,5 (4,54)
	Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	4,2 (3,33)	3,2 (1,95)	3,7 (2,73)
Objawy systemowe	Gorączka >38°C, n (%)	4 (33,3%)	5 (41,7%)	9 (37,5)
	Poziom CRP, średnia (SD) [mg/l], n≤6	66 (64,40)	84 (65,74)	75 (64,35)
	ESR w 1 godzinie, średnia (SD), n≤10	44 (23,37)	57 (27,85)	50 (25,89)
	SAA, średnia (SD) [mg/l], n≤6,4	366 (262)	368 (229)	367 (241)
	Wysoki poziom ferrytyny w surowicy*, n	2	3	5
Ocena stawów	Stawy z aktywnym procesem zapalnym, średnia (SD)	16 (13,12)	16 (15,84)	16 (14,23)
	Stawy z ograniczeniem pasywnej ruchomości, średnia (SD)	16 (14,88)	17 (14,91)	17 (14,57)
Ogólna ocena choroby	Ocena nasilenia choroby przez lekarza w skali VAS, średnia (SD)	63 (20,57)	57 (29,74)	60 (25,21)
	Ogólna ocena nasilenia choroby przez rodzica w skali VAS, średnia (SD)	50 (24,39)	55 (26,51)	52 (25,04)
	Ocena nasilenia bólu w skali VAS przez rodzica, średnia (SD)	50 (25,73)	53 (25,89)	51 (25,28)
	Ocena jakości życia w kwestionariuszu CHAQ, średnia (SD)	1,67 (0,845)	1,44 (0,625)	1,55 (0,736)
Terapia GKS (prednizo[lo]n)	Czas trwania terapii, średnia (SD) [lata]	3,9 (2,93)	2,7 (2,10)	3,3 (2,56)
	Dzienna dawka, średnia (SD) [mg/kg]	0,52 (0,237)	0,66 (0,373)	0,59 (0,313)
Wcześniejsze terapie DMARDs, lekami biologicznymi	DMARDs i/lub lek biologiczny, n	8	11	19
	DMARDs, bez leku biologicznego, n	3	3	6
	DMARDs i lek biologiczny, n	5	8	13
	Metotreksat, n	8	11	19
	Etanercept, n	5	8	13
	Inne, n (liczba DMARDs)	4 (7 [†])	4 (6 [‡])	8 (13)
Komentarz		Grupy stosunkowo dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby, niemniej jednak pacjenci z grupy badanej byli dłużej leczeni GKS niż chorzy w grupie kontrolnej, przy czym jednocześnie w grupie kontrolnej więcej pacjentów stosowało wcześniej DMARDs.		

* Poziom ferrytyny był bardzo zmienny i był podwyższony (> 100 µg/l u pacjentów <13 lat, > 200 u kobiet >13 lat i > 300 u mężczyzn > 13 lat) tylko u pięciu pacjentów (zakres 347–3135 µg/l), z niskim poziomem glikozylowanej ferrytyny (<40%) u tych pięciu pacjentów (w zakresie 14–30%).

[†] Talidomid (n=2), tocilizumab (n=2, jedna infuzja, badanie fazy II), azatiopryna (n=1), cyklosporyna (n=1), leflunomid (n=1).

[‡] Azatiopryna (n=2), talidomid (n=1), tocilizumab (n=1, jedna infuzja, badanie fazy II), cyklosporyna (n=1), dożylnie immunoglobuliny (n=1).

VAS - wizualna ocena aktywności choroby przez lekarza, wpływu choroby na ogólne samopoczucie i ból przez rodziców w skali 0–100 mm.

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 46. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie TENDER [3]-[5], na podstawie danych z referencji [3].

Cecha/parametr		Grupa badana Tocilizumab, N=75	Grupa kontrolna Placebo, N=37
Cechy demograficzne	Płeć żeńska, n (%)	39 (52%)	17 (46%)
	Wiek, średnia (SD) [lata]	10,0 (4,6)	9,1 (4,4)
	Rasa biała*, n (%)	67 (89%)	32 (86%)
	Masa ciała, średnia (SD) [kg]	34,7 (20,9)	31,7 (16,8)
Czas trwania choroby, średnia [lata]		5,2 (4,0)	5,1 (4,4)
Wcześniejsze stosowanie DMARDs	Liczba wcześniej stosowanych DMARDs, średnia (SD)	1,3 (1,4)	1,4 (1,4)
	≥1 DMARDs, n (%)	55 (73%)	25 (68%)
	Metotreksat, n (%)	45 (60%)	20 (54%)
	Cyklosporyna, n (%)	21 (28%)	12 (32%)
	Sulfasalazyna, n (%)	6 (8%)	4 (11%)
	Talidomid, n (%)	7 (9%)	3 (8%)
	Inne, n (%)	16 (21%)	11 (30%)
Wcześniejsze stosowanie leku biologicznego, n (%)		63 (84%)	29 (78%)
Wcześniejsze stosowanie inhibitora IL-1, n (%)		41 (55%)	13 (35%)
Wcześniejsze stosowanie anty-TNF, n (%)		55 (73%)	26 (70%)
Metotreksat	Aktualne stosowanie, n (%)	52 (69%)	26 (70%)
	Dawka, średnia (SD) [mg/m ² /tydzień]	9,4 (7,1)	9,4 (7,1)
Doustne GKS	Aktualne stosowanie, n (%)	70 (93%)	31 (84%)
	Dawka, średnia (SD) [mg/kg/dobę]^	0,29 (0,18)	0,27 (0,17)
Komentarz		Grupy stosunkowo dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby, niemniej jednak mniejszy odsetek pacjentów z grupy badanej niż z grupy kontrolnej stosował wcześniej inhibitor IL-2.	

*rasa w ocenie lekarza badającego; ^dawkę dla każdego stosowanego doustnie GKS przedstawiono jako ekwiwalent prednizonu.

Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie NordicAOSD05 [36]-[39] na podstawie danych z referencji [36].

Cecha/parametr		Anakinra N=12	DMARD N=10
Cechy demograficzne	Płeć żeńska/męska [n/n]	6/6	5/5
	Wiek, średnia (SD) [lata]	39 (18)	39 (17)
	Czas trwania choroby, mediana (zakres) [miesiące]	14 (2-240)	19 (3-204)
Poziom CRP, średnia (zakres) [mg/l]		25 (0,5-104)	25 (0,2-116)
Poziom ferrytyny, średnia (zakres) [μg/l]		354 (18-1740)*	186 (17-680)
ESR, średnia (zakres) [mm/godz.]		24 (5-84)	17 (1-37)

Cecha/parametr	Anakinra N=12	DMARD N=10
Liczba leukocytów, średnia (zakres)	10,6 (3,6-22,4)	13,2 (7,4-21,4)
Liczba płytek krwi, średnia (zakres)	355 (158-573)	298 (234-417)
Ogólna ocena stanu pacjenta przez lekarza, średnia (zakres) [mm]	21 (6-45)	21 (2-43)
Ogólna ocena choroby przez pacjenta, średnia (zakres) [mm]	25 (3-60)	28 (0-65)
Liczba opuchniętych stawów, średnia (zakres)	2 (0-13)	2 (0-10)
Liczba tkliwych stawów, średnia (zakres)	4 (0-20)	3 (0-14)
Gorączka, n (%)	1 (8%)	1 (10%)
Wysypka, n (%)	9 (75%)	8 (80%)
Dawka prednizolonu, średnia (zakres) [mg]	22,5 (10-60)*	18,5 (10-25)
Przydzielona terapia (liczba pacjentów leczonych danym DMARD)	Anakinra - 12	Metotreksat – 6, azatiopryna – 3, leflunomid - 1
Komentarz	Grupy stosunkowo dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby, niemniej jednak średni poziom ferrytyny jak również średnia dawka stosowanych GKS były istotnie statystycznie wyższe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną.	

*różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną istotna statystycznie, $p < 0,001$.

Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Pardeo i wsp. 2013-2015 [6]-[7], na podstawie publikacji pełnotekstowej [6], zawierającej nowsze dane dla większej liczby pacjentów.

Cecha/parametr		Anakinra N=25
Cechy demograficzne	Płeć żeńska/męska [n/n]	12/13
	Wiek diagnozy, mediana (zakres międzykwartylowy) [lata]	5,8 (2,9–9,3)
	Wiek w momencie rozpoczęcia stosowania anakinry, mediana (zakres międzykwartylowy) [lata]	7,3 (4,8-10,8)
	MAS w momencie wystąpienia objawów choroby, n (%)	7 (28%)
Czas od zdiagnozowania choroby do rozpoczęcia leczenia anakinrą, mediana (zakres międzykwartylowy) [miesiące]		4,9 (1,6-24,5)
Poziom CRP, mediana (zakres międzykwartylowy) [mg/l]		13,6 (8,6-15,8)
Poziom ferrytyny, mediana (zakres międzykwartylowy) [μg/l]		719 (305,5-2875,5)
ESR, średnia mediana (zakres międzykwartylowy) [mm/godz.]		82 (65-100)
Liczba leukocytów, mediana (zakres międzykwartylowy) [$10^3 \mu\text{g/l}$]		14,7 (8,6-15,8)
Liczba płytek krwi, mediana (zakres międzykwartylowy) [$10^3 \mu\text{g/l}$]		427 (384-610)
Liczba neutrofili, mediana (zakres międzykwartylowy) [$10^3 \mu\text{g/l}$]		10,5 (6,0-15,5)
Poziom hemoglobiny, mediana (zakres międzykwartylowy) [g/dl]		10,7 (9,5-11,1)
Liczba zajętych stawów, mediana (zakres międzykwartylowy)		3 (2-7)

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha/parametr	Anakinra N=25
Gorączka, n (%)	23 (92)
Wysypka, n (%)	19 (76)
Wcześniejsze stosowanie GKS, n (%)	Prednizon: 14 (56%) Dawka: 0,9 mg/kg (zakres międzykwartylowy 0,5 – 1,4)
Wcześniejsze stosowanie DMARDs, n	Metotreksat: 6 Dawka: 15-20 mg/m ² powierzchni ciała/tydzień Cyklosporyna: 3 Dawka: 5-6 mg/kg/dobę Etanercept: 4 Etanercept + abatacept: 1 Etanercept + infliximab: 1
Wcześniejsze stosowanie leków biologicznych, n	

Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Gattorno i wsp. 2011 [8] /Naselli i wsp. 2011 [10], [9].

Cecha/parametr	Grupa badana, anakinra N=34
Płeć żeńska, n	15
Płeć męska, n	19
Wiek, średnia (zakres) [lata]	8,4 (1-17)
Wyjściowo aktywne zapalenie stawów, n (%), liczba zajętych stawów – średnia (zakres)	34 (100%), średnia liczba zajętych stawów: 12,3 (1-80)
Wyjściowo gorączka, n (%)	28 (82,4%)
Wyjściowo wysypka, n (%)	20 (58,8%)
Czas trwania choroby, średnia (zakres) [lata]	3,05 (0,25 - 10,2)
Wcześniejsze stosowanie leków biologicznych, n (%)	anty-TNF: 11 (32%)
Wcześniejsze stosowanie DMARDs, n	DMARDs ogółem: n=23
Wcześniejsze stosowanie GKS, n (%)	Prednizon: 33 (97%)

Tabela 50. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Sag i wsp., 2018/2019 [11]-[12].

Cecha/parametr	Grupa badana, N=75 (w ty 45 leczonych anakinrą)
Średni wiek diagnozy (SD) [lata]	6,45±4,80
Płeć męska (%)	56%
Gorączka (%)	100%
Zapalenie stawów (%)	78,7%
Wysypka (%)	66,2%

Cecha/parametr		Grupa badana, N=75 (w ty 45 leczonych anakiną)
Ból stawów (%)		37,3%
Hepatosplenomegalia [%]	brak MAS w momencie diagnozy (N=57)	55,6%
	MAS w momencie diagnozy	18,9%
Limfadenopatia		20,3%
Zapalenie serologiczne [%]	brak MAS w momencie diagnozy (N=57)	44,4%
	MAS w momencie diagnozy (N=18)	7,5%
MAS w momencie diagnozy [%]		24%
MAS co najmniej raz w przebiegu choroby [%]		36%
ESR, średnia [mm/godz.]	brak MAS w momencie diagnozy (N=57)	12
	MAS w momencie diagnozy (N=18)	63
Poziom leukocytów [/mm³]	brak MAS w momencie diagnozy (N=57)	7166
	MAS w momencie diagnozy (N=18)	17864
Poziom trombocytów [/mm³]	brak MAS w momencie diagnozy (N=57)	179666
	MAS w momencie diagnozy (N=18)	689148

Tabela 51. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Gattorno i wsp. 2008 [13].

Pacjent	Wiek [lata]/Płeć	Czas trwania choroby [lata]	Liczba aktywnych stawów	CRP [mg/dl]	Liczba leukocytów (neutrofili), × 10 ³ /mm ³	Ekspozycja na inne leki (poza GKS)	Dawka prednizonu [mg/kg/dobę]
Pacjent 1	7,8/M	3,9	6	15,3	25,8 (23,8)	MTX, AZA, ETN	2
Pacjent 2	8,5/M	1,5	2	23,4	23,4 (22,3)	NLPZ, MTX, CSA	3
Pacjent 3	14,3/M	3,2	4	5,9	29,4 (27,9)	NLPZ, MTX, ETN	0,5
Pacjent 4	12,0/F	2,01	8	4,1	14,9 (9,7)	MTX, CSA	0,5
Pacjent 5	9,1/F	2,4	3	11,5	8,9 (6,1)	NLPZ, MTX, CSA	0,8
Pacjent 6	11,7/F	2,2	7	10,3	13,4 (9,3)	NLPZ, MTX, IFX	0,4
Pacjent 7	12,5/M	2,6	3	8,7	18,0 (16,3)	MTX	0,2
Pacjent 8	10,4/F	0,6	2	14,8	26,3 (23,7)	CSA	0,5
Pacjent 9	13,2/F	10,9	10	14,9	35,8 (30,9)	NLPZ	1,1
Pacjent 10	7,5/F	0,5	1	5,27	14,8 (9,5)	MTX	0,4
Pacjent 11	16,8/M	3,3	4	8,9	17,3 (14,6)	NLPZ	0,1
Pacjent 12	12,6/F	0,5	3	1,6	22,0 (19,7)	MTX	1,5
Pacjent 13	6,0/M	3,0	4	11,9	16,2 (8,1)	MTX, ETN	0,3
Pacjent 14	12,4/M	0,9	55	13,9	11,9 (8,1)	MTX, IFX	0,15
Pacjent 15	17,0/M	10,8	9	14,7	18,0 (15,7)	CSA, AZA	0,15
Pacjent 16	18,7/M	2,12	45	1,3	11,4 (8,8)	NLPZ	0,2
Pacjent 17	3,58/M	4,8	7	7,1	17,1 (8,9)	NLPZ, ETN	0,5
Pacjent 18	4,3/F	2,12	6	12,7	13,6 (9,1)	CSA	0,78
Pacjent 19	3,3/M	0,7	20	12,9	14,3 (10,1)	THAL, MTX, ETN	1

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pacjent	Wiek [lata]/Płeć	Czas trwania choroby [lata]	Liczba aktywnych stawów	CRP [mg/dl]	Liczba leukocytów (neutrofili), $\times 10^3/\text{mm}^3$	Ekspozycja na inne leki (poza GKS)	Dawka prednizonu [mg/kg/dobę]
Pacjent 20	0,9/F	1,6	16	16,5	20,3 (7,3)	NLPZ, THAL	2,5
Pacjent 21	12,8/F	10,5	4	15,0	13,0 (8,2)	NLPZ, ETN	0,5
Pacjent 22	11,7/F	5,5	10	2,8	18,2 (15,7)	ETN	0,2

*MTX – metotreksat; ETN – etanercept; IFX – infliximab; CSA-cyklosporyna; THAL – talidomid; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Tabela 52. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Saccomanno i wsp., 2019 [14]/ Tibaldi i wsp., 2018, [15], 2019 [16], na podstawie danych z referencji [14].

Cecha/parametr		Grupa badana, anakinra N=62
Cechy demograficzne	Płeć męska, n (%)	32 (52%)
	Wiek w momencie wystąpienia objawów choroby, mediana (zakres międzykwartylowy) [lata]	4,9 (2,7-9,8)
	Wiek, mediana (zakres międzykwartylowy) [lata]	9,7 (4,1-13,1)
	Czas trwania choroby, mediana (zakres międzykwartylowy) [lata]	1,4 (0,4-5,5)
Prednizon przyjmowany w skojarzeniu z anakinrą, n (%)		57 (92%) mediana 0,5 (zakres międzykwartylowy: 0,2-1,0) mg/kg/dobę
DMARDs przyjmowane w skojarzeniu z anakinrą, n (%)		MTX: 18 (29%)
Pacjenci z aktywnym zapaleniem stawów, n (%)		46 (74%)
Liczba zajętych stawów, mediana (zakres międzykwartylowy)		3 (0-10)
Gorączka, n (%)		48 (77%)
Wysypka, n (%)		25 (40%)
Hepatomegalia, n (%)		13 (%)
Splenomegalia, n (%)		5 (8%)
Ogólna limfadenopatia, n (%)		5 (8%)
Zapalenie błon surowiczych, n (%)		4 (6%)
Poziom hemoglobiny < 9 g/dl, n (%)		9 (14%)
Liczba trombocytów >600x10 ⁹ /l lub ferrytyna > 500 ng/ml		37 (60%)
Punkcja ogólna objawów układowych*, mediana (zakres międzykwartylowy)		3 (2-4)
Aktywność choroby oceniana przez lekarza, mediana (zakres międzykwartylowy)		8 (7,5-9)
Liczba leukocytów, mediana (zakres międzykwartylowy) [x10 ⁹ /l]		16,2 (12,1-24,5)
Liczba neutrofili, mediana (zakres międzykwartylowy) [x10 ⁹ /l]		10,7 (7,9-18,4)
Poziom hemoglobiny, mediana (zakres międzykwartylowy) [g/dl]		10,6 (9,6-12,0)
Liczba trombocytów, mediana (zakres międzykwartylowy) [x10 ⁹ /l]		536 (382-644)
CRP, mediana (zakres międzykwartylowy) [mg/dl]		9,7 (5,3-14,5)
ESR, mediana (zakres międzykwartylowy) [mm/h]		61,5 (51-77)

Cecha/parametr	Grupa badana, anakinra N=62
Ferrytyna, mediana (zakres międzykwartyłowy) [ng/ml]	364 (118-1436)
Wcześniejsze leczenie GKS, n (%)	61 (98%)
Wcześniejsze leczenie DMARDs [MTX], n (%)	38 (61%)
Wcześniejsze leczenie anty-TNF, n (%)	23 (37%)

* Suma punktów przyznawanych zależnie od następujących parametrów: gorączka od 1-4 punktów; wysypka – 1 punkt; ogólna limfadenopatia – 1; hepatomegalia i/lub splenomegalia – 1; zapalenie błon surowiczych – 1; anemia (hemoglobina < 9 g/dl); liczba trombocytów >600x10⁹/l.

Tabela 53. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Pascual i wsp., 2005 [17].

Pacjent	Wiek [lata]/Płeć	Czas trwania choroby [miesiące]	Czas trwania zaostrzenia [miesiące]	Gorączka/wysypka	Aktywne zapalenie stawów	Prednizolon (doustnie)	Metylprednizolon (dożylnie)	Metotreksat	Anty-TNF
Pacjent 1	17/F	36	6	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Pacjent 2	9/M	29	12	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
Pacjent 3	4/F	23	13	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
Pacjent 4	12/F	125	125	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Pacjent 5	6/F	35	10	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
Pacjent 6	4/F	30	30	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK
Pacjent 7	6/F	40	5	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
Pacjent 8	4/M	38	18	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
Pacjent 9	14/F	144	30	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE

Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Miettunen i wsp., 2011 [18].

Pacjent	Wiek [lata]/Płeć	Diagnoza	Pobyt na oddziale intensywnej terapii	Preparaty przyjmowane przed wystąpieniem MAS	Ferrytyna [µg/l]	CRP [mg/ml]
Pacjent 1	13,5/M	ARF	TAK	MPred, IVIG, Csp	8900	b.d.
Pacjent 2	17/M	uMIZS	NIE	MPred, IVIG, Csp	4787	121
Pacjent 3	9/F	uMIZS	NIE	MPred, IVIG, Csp	2279	125
Pacjent 4	12/M	uMIZS	NIE	MPred, IVIG, Csp, ETN	3141	263
Pacjent 5	0,5/M	Zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał anty-ANCA	TAK	MPred, IVIG	500	78
Pacjent 6	8/F	uMIZS	NIE	MPred, IVIG, Csp	423	89
Pacjent 7	1,5/F	uMIZS	NIE	MPred, IVIG, Csp	438	102
Pacjent 8	6/F	Zespół Churga-Straussa	TAK	MPred, IVIG	758	131

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pacjent	Wiek [lata]/Płeć	Diagnoza	Pobyt na oddziale intensywnej terapii	Preparaty przyjmowane przed wystąpieniem MAS	Ferrytyna [$\mu\text{g/l}$]	CRP [mg/ml]
Pacjent 9	15,5/M	uMIZS	NIE	MPred, IVIG, Csp	1055	198
Pacjent 10	13/M	uMIZS	NIE	MPred, IVIG, Csp	1285	169
Pacjent 11	5/M	choroba Kawasaki	TAK	MPred, IVIG, ETO	>10 000	b.d.
Pacjent 12	8/F	uMIZS	TAK	MPred, IVIG, ETO	>10 000	b.d.

*MPred-metyloprednizolon; IVIG-immunoglobulina; Csp-cyklosporyna; ETN-etanercept; ETO-etopozyd.

Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Klein i wsp. 2019 [19].

Cecha/parametr	Grupa badana, anakinra N=50
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	3,5 (3,8)
Wcześniejsze stosowanie leków biologicznych, n (%)	Ogółem: 35 (70%), w tym etanercept n=28, tocilizumab n=6, kanakinumab n=1.
Wcześniejsze stosowanie DMARDs, n	MTX: n=35 (70%) Cyklosporyna: n=13 Azatiopryna: n=8 Inne DMARDs: n=8
Wcześniejsze stosowanie GKS, n (%)	39 (78%)

Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Zeft i wsp., 2009 [20].

Cecha/parametr		Grupa badana, anakinra N=33
Cechy demograficzne	Płeć żeńska/męska [n/n]	18/15
	Wiek w momencie wystąpienia objawów, mediana (zakres) [lata]	6 (1–17)
	Populacja kaukaska [n]	25
ESR, średnia (SD) [mm/godz.]		56 (24)
Liczba trombocytów, średnia (SD) [$10^3/\mu\text{l}$]		489 (192)
Poziom hemoglobiny, średnia (SD) [g/dl]		10,8 (1,9)
Poziom albuminy, średnia (SD) [g/dl]		3,7 (0,4)
Liczba zajętych dużych stawów, średnia (SD)		4,3 (2,9)
Liczba zajętych małych stawów, średnia (SD)		5 (8)
Całkowita liczba zajętych stawów, średnia (SD)		9,3 (9,5)
Gorączka, n (%)		33 (100%)
Wysypka, n (%)		33 (100%)
Anemia, n (%)		21 (64%)
Zapalenie serologiczne, n (%)		7 (21%)
MAS, n (%)		1 (3%)
Zapalenie wielostawowe, n (%)		27 (82%)

Cecha/parametr	Grupa badana, anakinra N=33
Zapalenie skąpostawowe, n (%)	5 (5%)
Brak objawów stawowych, n (%)	1 (3%)
Wcześniejsze stosowanie DMARDs, n (%)	Metotreksat – 25 (76%) Cyklosporyna – 12 (36%) Cyklofosfamid – 3 (9%) Etopozyd – 1 (3%) Talidomid – 1 (3%)
Wcześniejsze stosowanie GKS, n (%)	Prednizon – 31 (94%), Pulsy metyloprednizolonu – 9 (27%) Oba 0,40±0,39 mg/kg/dobę (przeliczone jako równoważne dawki prednizonu)
Wcześniejsze stosowanie anty-TNF, n (%)	Infliximab i etanercept – 20 (61%)

Tabela 57. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Ohlsson i wsp. 2008 [21].

Cecha/parametr	Grupa badana, anakinra N=7
Wiek w momencie diagnozy choroby, mediana (zakres) [lata]	5,3 (2,1-14)
Wiek w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą, mediana (zakres) [lata]	8,5 (5,2-15)
Wcześniejsze terapie stosowane z niepowodzeniem	MTX: n=6 Cyklosporyna: n=4 Immunoglobuliny: n=5 Etanercept: n=2 Infliximab: n=2 4 pacjentów miało aktywne objawy choroby pomimo stosowania o najmniej 3 z wymienionych powyżej leków, przyjmowanych w skojarzeniu z GKS.
Dawka prednizonu w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą, mediana (zakres) [mg/kg]	1 (0,4-2) – pacjenci zależni od steroidów

Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Gomes i wp., 2011 [22].

Cecha/parametr	Grupa badana, anakinra, N=20
Wiek, średnia (zakres) [lata]	8,1 (0,83-16,5)
Wcześniejsze stosowanie GKS n	Prednizon: 19
Wcześniejsze stosowanie DMARDs, n	MTX: 18
Wcześniejsze stosowanie anty-TNF, n	12

Tabela 59. Charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniu Pardeo i wsp. 2021 [23].

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Wszyscy pacjenci leczeni anakinrą, N=56	Odpowiadający na leczenie [^] , N=41	Nieodpowiadający na leczenie [^] , N=15
Płeć żeńska, n (%)		26 (46,4)	18 (43,9)	8 (53,3)
Wiek w momencie wystąpienia choroby, mediana (rozstęp międzykwartylowy), [lata]		5,8 (2,7-10,7)	6,4 (3,7-10,7)	5,5 (1,8-10,8)
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia, mediana (rozstęp międzykwartylowy), [lata]		6,3 (3,8-11,0)	6,4 (3,7-10,8)	6,1 (3,9-12,7)
Czas trwania choroby od jej wystąpienia do rozpoczęcia leczenia anakinrą, mediana (rozstęp międzykwartylowy) [miesiące]		1,3 (0,7-4,3)	0,9 (0,7-1,9)	5,3 (3,0-24,5)
Zespół aktywacji makrofagów w momencie wystąpienia choroby, n (%)		23 (41,1)	16 (39,0)	7 (46,7)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Glikokortykosteroidy	43 (76,8)	30 (73,2)	13 (86,7)
	Leki modyfikujące przebieg choroby	14 (25,0)	6 (14,6)	8 (53,3)
	Leki biologiczne¶	7 (12,5)	1 (2,4)	6 (40,0)
Glikokortykosteroidy przyjmowane jednocześnie z anakinrą	n (%)	42 (75,0)	30 (73,2)	12 (80,0)
	Dawka, mediana (rozstęp międzykwartylowy)	1,8 (0,8-2,0)	2,0 (1,2-2,0)	1,3 (0,6-2,0)
Leki modyfikujące przebieg choroby przyjmowane jednocześnie z anakinrą, n (%)#		19 (33,9)	9 (22,0)	10 (66,7)
Gorączka, n (%)		52 (92,2)	40 (97,6)	12 (80,0)
Wysypka, n (%)		45 (80,4)	36 (87,8)	9 (60,0)
Liczba aktywnych stawów, mediana (rozstęp międzykwartylowy)		2 (1-4)	2 (1-4)	3 (1-12)
CRP, mediana (rozstęp międzykwartylowy) [mg/dl]		9,3 (4,7-17,7)	10,6 (5,0-18,8)	7,1 (4,3-15,4)
ESR, mediana (rozstęp międzykwartylowy) [mm/godzinę]		63 (48-76)	65 (50-75)	58 (41-82)
Ferrytyna, mediana (rozstęp międzykwartylowy) [ng/ml]		657 (329-3 285)	703 (339-3 739)	657 (292-2 577)

Cecha	Wszyscy pacjenci leczenia anakinrą, N=56	Odpowiadający na leczenie [^] , N=41	Nieodpowiadający na leczenie [^] , N=15
Liczba leukocytów, mediana (rozstęp międzykwartylowy) [/mm ³]	14,3 (8,4-20,3)	14,3 (8,5-20,4)	13,4 (8,4-18,5)
Liczba neutrofilii, mediana (rozstęp międzykwartylowy) [/mm ³]	10,2 (5,9-16,4)	9,9 (6,8-16,9)	10,5 (5,5-14,7)
Hemoglobina, mediana (rozstęp międzykwartylowy) [gm/dl]	10,8 (9,8-11,3)	10,8 (9,8-11,2)	11,0 (9,8-11,7)
Liczba płytek krwi, mediana (rozstęp międzykwartylowy) [/mm ³]	409 (308-547)	394 (289-611)	427 (337-544)
Dawka anakinry, mediana (rozstęp międzykwartylowy) [mg/kg/dobę]	2,5 (1,9-3,3)	2,6 (1,9-3,4)	2,1 (1,7-2,7)

[^]Odpowiedź na leczenie definiowana jako choroba nieaktywna klinicznie przy braku stosowania glikokortykosteroidów; ¶Czterech pacjentów otrzymywało etanercept, 1 otrzymywał infliksymab, 1 etanercept, a następnie abatacept, a 1 otrzymywał etanercept, a następnie infliksymab. #Ośmiu pacjentów otrzymało metotreksat, a 11 otrzymało cyklosporynę; ESR: wskaźnik sedymentacji erytrocytów; CRP: białko C-reaktywne;

Tabela 83. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Atemnkeng i wsp. 2020 [24].

Cecha/parametr	Pierwsza kohorta, anakinra jako lek pierwszego wyboru N=11 (22%)	Druga kohorta, anakinra jako lek drugiego wyboru N=40 (78%)	Wartość p
Parametry na początku badania			
Płeć żeńska, n (%)	2 (18)	17 (42,5)	0,18
Wiek w momencie zachorowania średnia (SD) [lata]	7,3±4,5	5±3,7	0,09
Czas trwania choroby średnia (SD) [lata]	0,2±0,4	4,3±4	0,0015
Liczba aktywnych stawów, średnia (SD)	2,3±1,2	5,3±5	0,0014
Jakakolwiek ogólnoustrojowe objawy, n (%)	11 (100)	33 (82)	0,32
Gorączka, n (%)	8 (72,7%)	7 (17,5%)	0,0004
Wysypka, n (%)	6 (54,5%)	5 (12,5%)	0,007
Powiększenie węzłów chłonnych, n (%)	2 (18%)	0	0,04
Splenomegalia, n (%)	2 (18%)	3 (7,5%)	0,3
Zapalenie serologiczne, n (%)	1 (9%)	1 (2,5%)	0,39
Szytywność poranna, mediana (IQR) [min.]	0	30 (20-67,5)	<0,0001

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha/parametr	Pierwsza kohorta, anakinra jako lek pierwszego wyboru N=11 (22%)	Druga kohorta, anakinra jako lek drugiego wyboru N=40 (78%)	Wartość p
Ogólna ocena lekarza, średnia (SD)	52,5±24,4	44,1±34,5	0,44
Ogólna ocena pacjenta, średnia (SD)	49,2±39,2	33,1±30,4	0,15
Wynik CHAQ, średnia (SD)	1,3±1	0,8±1	0,15
JADAS10, średnia (SD)	13,4±7	11,4±10	0,54
CRP mg/L, średnia (SD)	108,6±73,3	50,2±55	0,006
ESR mm/godz., średnia (SD)	63,4±23,3	30,5±24,4	0,002
Wcześniejsze leczenie lekami biologicznymi, n (%)	0	31 (77,5)	-
Wcześniejsze leczenie steroidami, n (%)	3**	39 (97,5)	-
Wcześniejsze leczenie DMARD, n (%)	0	35*(87,5)	-
Leczenie skojarzone z anakinrą na początku badania, n (%)			
NSAID	6 (54,5%)	14 (35%)	0,24
MTX	1 (9,1%)	20 (50%)	0,022
Inne DMARD	1 (9,1%)	7 (17,5%)	0,56
Kortykosteroidy	-	26 (65%)	-

* 16 pacjentów z 35, którzy otrzymywali MTX było także leczonych innym DMARD.** 3 pacjentów otrzymywało steroidy przez nie więcej niż 3 dni. CHAQ - kwestionariusz oceny zdrowia dzieci; cJADAS10 - kliniczna ocena aktywności młodzieńczego zapalenia stawów; CRP - białko C-reaktywne; DMARD - lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby; ESR - wskaźnik sedymentacji erytrocytów; VAS - wizualna skala analogowa; MTX - metotreksat, NSAID - niesteroidowy lek przeciwzapalny.

Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Lainka i wsp. 2021 [25].

Symptomy przed terapią			W trakcie leczenia	
	Anakinra n=84	Kanakinumab n=27	Anakinra n=80 ^a	Kanakinumab n=26 ^a
Wiek w momencie diagnozy	5,5 lat	7,4 lat		
Gorączka, %	90%	85%	28%	27%
Zajęcie skóry, %	71%	81%	25%	33%
- zajęcie stawów (zapalenie stawów/bóle stawów), %	59 70% / 19 23%	23 85%/16 59%	37 46% / 11 41% / 5 19%	11 41% / 5 19%

Symptomy przed terapią			W trakcie leczenia	
	Anakinra n=84	Kanakinumab n=27	Anakinra n=80 ^a	Kanakinumab n=26 ^a
- objawy brzuszne, %	30%	70%	13%	26%
- zapalenie błon surowiczych, %	17%	11%	4%	4%
Czas trwania terapii początkowej do terapii anakinrą i/lub kanakinumabem	15 miesięcy	15 miesięcy		
Wiek w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą i/lub kanakinumabem	6,8 lat	8,7 lat		
Czas trwania terapii anakinrą i/lub kanakinumabem	34 miesiące	16 miesięcy		
Przebieg choroby				
monocykliczny	7 (8%)	0 (0%)		
policykliczny	36 (43%)	14 (52%)		
wielostawowy	41 (49%)	13 (48%)		
zajęcie stawów*	wielostawowy 41 (49%)	13 (48%)	25 (31%)	7 (27%)
	zapalenie nielicznostawowe 18 (21%)	8 (30%)	12 (15%)	4 (15%)
	ból stawów 19 (23%)	16 (59%)	21 (26%)	5 (19%)
	żadne 6 (7%)	0 (0%)	22 (28%)	10 (38%)

^a objawy niezadawalające zarejestrowane, * określenie zajęcia stawów

Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Lainka i wsp. 2021 [25] pod względem wcześniej stosowanych terapii.

Leki stosowane przed terapią IL-1	Grupa leczona anakinrą (dostępne dane dla 62 pacjentów)	Grupa leczona kanakinumabem (dostępne dane dla 27 pacjentów)
DMARDs, n (%)	51 (82%)	15 (56%)
MTX, %	76%	54%
Cyklosporyna A, %	29%	19%
Azatiopryna, %	5%	19%
Leki biologiczne, n (%)	31 (50%)	20 (74%)
Etanercept, %	40%	19%
Tocilizumab, %	10%	27%
Adalimumab, %	5%	4%

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Leki stosowane przed terapią IL-1	Grupa leczona anakinrą (dostępne dane dla 62 pacjentów)	Grupa leczona kanakinumabem (dostępne dane dla 27 pacjentów)
Anakinra, %	0%	69%
NSAIDs, n (%)	50 (81%)	19 (73%)
GKS, n (%)	53 (85%)	23 (88%)
GKS 10-20 mg/kg (pulsacyjnie), n (%)	25 (40%)	4 (15%)
GKS 1-5 mg/kg/dobę, n (%)	14 (23%)	11 (42%)
GKS >0,25 mg - <1 mg/kg/dobę, n (%)	16 (26%)	11 (42%)
GKS ≤0,25 mg/kg/dobę, n (%)	30 (48%)	62 (16%)

Tabela 85. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Giancane i wsp. 2020 [26].

Cecha	Ogółem	Leczenie długoterminowe – 12 miesięcy	Leczenie długoterminowe – 18 miesięcy	Leczenie długoterminowe – 24 miesiące
N, (%)	306	141 (46,1)	104 (34,0)	86 (28,1)
Płeć żeńska, n (%)	145 (50,3)	60 (42,6)	45 (43,3)	37 (43,0)
Mediana wieku (lata; q1, q3)	8,0 (4,0; 11,8)	8,5 (4,6; 11,9)	8,5 (4,9; 11,4)	8,5 (4,9; 11,1)
Niemowlęta (<2 lat), n (%)	22 (7,2)	7 (5,0)	2 (1,9)	1 (1,2)
Dzieci (2-<12 lat), n (%)	210 (68,6)	100 (70,9)	81 (77,9)	68 (79,1)
Młodzież (12-<18 lat), n (%)	69 (22,6)	31 (22,0)	19 (18,3)	16 (18,6)
Dorośli (≥18 lat), n (%)	5 (1,6)	3 (2,1)	2 (1,9)	1 (1,2)
Czas od pierwszych objawów uMIZS [lata], mediana (q1, q3)	0,6 (0,2; 2,2)	1,1 (0,4; 3,4)	1,5 (0,6; 4,3)	1,5 (0,6; 4,3)
Czas od diagnozy uMIZS [lata], mediana (q1, q3)	0,3 (0,0; 1,9)	0,8 (0,1; 3,0)	1,1 (0,2; 3,8)	1,3 (0,2; 4,0)
Pacjenci z wcześniejszą historią MAS, n (%)	10 (3,3)	6 (4,2)	5 (4,8)	4 (4,6)

Tabela 60. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Lequerre i wsp. 2008 [29].

Pacjent	Płeć	Czas trwania choroby [lata]	Wiek [lata]	Główne objawy choroby w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą	Wcześniejsze terapie (DMARDs)	Stosowana dawka prednizonu [mg/kg/dobę]	Stosowane jednocześnie DMARDs
Pacjenci z uMIZS							
1	Męska	5,3	10,5	Gorączka, zapalenie stawów, zapalenie osierdzia	MTX, talidomid	0,4	
2	Żeńska	12,3	22,5	Gorączka, wysypka, zapalenie stawów, zapalenie opłucnej, zapalenie osierdzia	MTX, etanercept, infliximab, talidomid	1	
3	Męska	12,3	16,2	Zapalenie stawów, wysypka, ból mięśni	MTX, cyklosporyna, etanercept, cyklofosfamid	0,3	
4	Męska	5,4	9,1	Gorączka, wysypka, ból stawów	MTX, etanercept	0,4	
5	Żeńska	0,8	11,1	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka	MTX, etanercept	0,1	
6	Żeńska	5,3	9,4	Wysypka, zapalenie stawów	MTX, cyklosporyna, etanercept	0,6	
7	Męska	6,1	17,8	Zapalenie stawów	MTX, etanercept	0,1	
8	Męska	15,8	22,9	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka	MTX, talidomid	0,3	MTX 0,6 mg/kg/tydzień
9	Żeńska	8,7	15,9	Zapalenie stawów [arthritis prosthesis]	MTX, etanercept, cyklosporyna	0,6	
10	Żeńska	9,4	18,2	Zapalenie stawów	MTX, cyklosporyna, etanercept	0,2	
11	Żeńska	3,7	7,1	Wysypka, zapalenie stawów	MTX, etanercept, infliximab, cyklosporyna, rytuksymab	0,4	
12	Żeńska	6,4	9,3	Gorączka, zapalenie stawów	MTX, etanercept	0,8	
13	Żeńska	4,5	12,4	Zapalenie stawów	MTX, talidomid	0,4	Azatiopryna, infliximab, cyklosporyna
14	Żeńska	1,7	5,2	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka	MTX, talidomid, etanercept, infliximab	0,5	MTX 0,6 mg/kg/tydzień
15	Męska	6,8	8,7	Zapalenie stawów	MTX	1,3	
16	Męska	0,8	2,9	Gorączka, zapalenie stawów, ból mięśni	-	1,2	
17	Żeńska	3,3	10,0	Zapalenie stawów	MTX	0,2	MTX 0,6 mg/kg/tydzień
18	Żeńska	5,7	9,4	Gorączka, zapalenie stawów, zapalenie osierdzia	MTX	0,4	
19	Męska	11,6	14,5	Zapalenie stawów	MTX, etanercept	0,2	
20	Żeńska	7,9	13,5	Zapalenie stawów	MTX, etanercept	0,1	MTX 0,6 mg/kg/tydzień
Pacjenci z AOSD							
21	Żeńska	8	31	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka, zapalenie gardła, ból mięśni	MTX, etanercept, infliximab	0	MTX 7,5 mg/tydzień
22	Żeńska	2	22	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka, zapalenie gardła	MTX, infliximab	25	MTX 10 mg/tydzień

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pacjent	Płeć	Czas trwania choroby [lata]	Wiek [lata]	Główne objawy choroby w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą	Wcześniejsze terapie (DMARDs)	Stosowana dawka prednizonu [mg/kg/dobę]	Stosowane jednocześnie DMARDs
23	Żeńska	10	26	Zapalenie stawów	MTX, etanercept, sulfasalazyna, leflunomid	20	MTX 12,5 mg/tydzień
24	Męska	7	35	Gorączka, zapalenie stawów	MTX, infliximab, adalimumab, rituksymab, etanercept, talidomid	20	MTX 20 mg/tydzień
25	Męska	4	32	Gorączka, zapalenie stawów, ból mięśni	MTX, etanercept, rituksymab, dożylna immunoglobulina, adalimumab	30	Mykofenolan mofetylu, kolchicina
26	Męska	5	51	Gorączka, zapalenie stawów, ból mięśni, zapalenie gardła	MTX, etanercept, infliximab, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, dożylna immunoglobulina, cyklofosfamid	10	
27	Męska	7	31	Zapalenie stawów	MTX	0	MTX 15 mg/tydzień
28	Żeńska	9	34	Gorączka, zapalenie stawów, ból mięśni, zapalenie gardła, zapalenie osierdza	MTX, infliximab, etanercept	40	MTX 15 mg/tydzień
29	Żeńska	27	50	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka, ból mięśni, adenopatia	MTX	80	MTX 17,5 mg/tydzień
30	Żeńska	4	62	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka, ból mięśni	MTX, sulfasalazyna, infliximab	40	
31	Żeńska	3	47	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka	MTX	30	Kolchicina
32	Żeńska	5	62	Gorączka, zapalenie stawów, zapalenie opłucnej	MTX, infliximab, dożylna immunoglobulina	40	MTX 20 mg/tydzień
33	Żeńska	4	24	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka, ból mięśni, zapalenie gardła, adenopatia	MTX, dożylna immunoglobulina	20	MTX 20mg/tydzień
34	Żeńska	18	40	Gorączka, zapalenie stawów, ból mięśni, wysypka	MTX, talidomid, etanercept	0	
35	Żeńska	4	25	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka, ból gardła	MTX, dożylna immunoglobulina	20	MTX 20 mg/tydzień

Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Lequerre i wsp. 2008 [29] – dalszy ciąg – dane zbiorcze.

Cecha	Subpopulacja z uMIZS, N=20	Subpopulacja z AOSD, N=15
Płeć: męska/żeńska	8/12	4/11
Wiek, średnia(9SD) [lata]	12,4 (5,2)	38,1 (12,8)
Czas trwania choroby, średnia 9SD) [lata]	7,0 (4)	7,8 (6,4)

Cecha	Subpopulacja z uMIZS, N=20	Subpopulacja z AOSD, N=15
Objawy układowe, n (%)	12 (60%)	13 (87%)
Gorączka, n (%)	9 (45%)	13 (87%)
Pojawiająca się wysypka, n (%)*	8 (40%)	8 (53%)
Zapalenie serologiczne, n (%)	3 (15%)	2 (13%)
Wcześniejsza terapia DMARDs		
Wcześniejsza terapia MTX, n (%)	19 (95%)	15 (100%)
Wcześniejsza terapia anty-TNF-α, n (%)	14 (70%)	10 (67%)
Wcześniejsza terapia talidomidem, n (%)	5 (25%)	2 (13%)
Wcześniejsza terapia dożylnymi immunoglobulinami, n (%)	0 (0%)	5 (33%)
Wcześniejsza terapia cyklosporyną, n (%)	6 (30%)	0 (0%)
Wcześniejsza terapia innymi DMARDs, n (%)	2 (10%)	6 (40%)
Aktualnie stosowana dawka prednizo[lo]nu, średnia/dobę	0,50 (SD=0,32) mg/kg	26,8 (SD=20,1) mg

*u 3 pacjentów wysypka występowała bez gorączki.

Tabela 62. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Vitale i wsp. 2016 [30] – dane dla subpopulacji z uMIZS i AOSD.

	Liczba pacjentów, n/475	Płeć męska, n (%)	Pacjenci pediatryczni, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Wiek w momencie rozpoczęcia choroby; średnia (SD) [lata]	Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD) [lata]	Opóźnienie diagnozy, średnia (SD) [lata]	Wcześniej stosowane terapie*			Terapii stosowane jednocześnie z inhibitorem IL-1*	
								GKS, n/N (%)	DMARDs, n/N (%)	Leki biologiczne, n/N (%)	GKS, n/N (%)	DMARDs, n/N (%)
uMIZS	72	34 (47,22%)	53 (73,61%)	11,98 (5,29)	6,71 (4,62)	7,07 (4,62)	0,21 (0,43)	58/81 (71,60%)	38/81 (46,91%)	22/81 (27,16%)	44/81 (54,32%)	26/81 (32,09%)
AOSD	78	27 (34,61%)	0 (0%)	47,33 (16,03)	39,95 (16,15)	41,82 (15,93)	1,87 (5,38)	77/81 (95,06%)	60/81 (74,07%)	17/81 (20,96%)	66/81 (81,48%)	32/81 (39,50%)

*w przypadku terapii stosowanych przed i jednocześnie z inhibitorem IL-1 n oznacza liczbę kursów w których była stosowana dana terapia a N – całkowitą liczbę kursów terapii.

Tabela 63. Charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniu NCT03265132 [31]-[35].

Cecha	Grupa badana, anakinra N=6	Grupa kontrolna, placebo N=5	Wszyscy pacjenci N=11
Wiek, średnia (SD) [lata]	12,3 (19,3)	14,4 (13,2)	13,3 (16,0)
Dzieci, n	-	-	8
Mediana (zakres) wieku [lata]	-	-	4,0 (1-11)
Dorośli, n	-	-	3
Mediana (zakres) wieku [lata]	-	-	32,0 (25-51)

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Grupa badana, anakinra N=6	Grupa kontrolna, placebo N=5	Wszyscy pacjenci N=11
Płeć, n(%)	Żeńska	2 (33,3)	3 (60,0)	5 (45,5)
	Męska	4 (66,7)	2 (40,0)	6 (54,5)
Pochodzenie etniczne, n(%)	Afro-amerykańskie	1 (16,7)	1 (20,0)	2 (18,2)
	Kaukaskie	5 (83,3)	4 (80,0)	9 (81,8)
Region rekrutacji (USA), n		6	5	11
Czas trwania objawów choroby Still'a, średnia (SD) [dni]		109,0 (78,0)	32,4 (18,7)	74,2 (69,1)

Tabela 64. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41].

Cecha/parametr	Grupa badana, anakinra N=41	Grupa kontrolna, tocilizumab, N=34	Wartość p*
Wiek, średnia (SD) [lata]	34 (14)	39 (16)	0,2
Płeć żeńska, (%)	63,4%	76,5%	0,2
Czas trwania choroby, mediana (zakres) [lata]	2,2 [0,3; 4,9]	4,2 [1; 9]	0,14
Średnia dawka prednizonu, średnia (SD) [mg/dobę]	28,3 (22)	15 (9,9)	0,013
Stosowane konwencjonalne leki immunosupresyjne, mediana (zakres)	1 (1-2)	2 (1-3)	0,05
Stosowane inne terapie biologiczne, mediana (zakres)	0 (0-1)	1 (0-2)	0,04
Komentarz	Pacjenci w grupie leczonej anakinrą stosowali wyjściowo wyższą dawkę GKS (prednizon) w porównaniu z grupą leczoną tocilizumabem. Z kolei chorzy przyjmujący tocilizumab stosowali wcześniej więcej konwencjonalnych leków immunosupresyjnych czy terapii biologicznych.		

*wartość podana w publikacji referencyjnej.

Tabela 65. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43] – z uwagi na cel analizy w tabeli przedstawiono jedynie charakterystykę wyjściową dla pacjentów stosujących anakinrę lub tocilizumab.

Cecha/parametr	Grupa badana – anakinra N=7 lub tocilizumab N=3
Obecny wiek, średnia (SD) [lata]	35 (10)
Wiek w momencie diagnozy choroby, średnia [lata]	26 (5-46)
Okres obserwacji, średnia (zakres) [miesiące]	54 (26-288)
Płeć męska (%)	46%
Ból gardła (%)	73%

Cecha/parametr	Grupa badana – anakinra N=7 lub tocilizumab N=3
Zajęcie skóry (%)	46%
Zajęcie stawów (%)	55%
Hepatotoksyczność (%)	46%
CRP, średnia (SD) [ng/l]	131 (78)
ESR, średnia (SD) [mm/godz.]	102 (32)
Ferrytyna, średnia (zakres) [ng/ml]	1280 (424-5181)

Tabela 66. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Vercruysse i wsp. 2019 [44].

Cecha/parametr	Pacjenci z przebiegiem układowym AOSD, N=11 (40,7%)	Pacjenci z przebiegiem stawowym AOSD, N=16 (59,3%)	Łącznie wszyscy pacjenci, N=27 (100%)
Parametry demograficzne i kliniczne			
Płeć żeńska, n (%)	8 (73%)	10 (63%)	18 (67%)
Wiek w momencie wystąpienia objawów choroby, mediana [lata]	33 (IQR: 23-48)	29 (IQR: 21-58,5)	30 (IQR: 21-48)
Czas trwania choroby, mediana [lata]	5 (IQR: 2-7)	6,5 (IQR: 5-9)	6 (IQR: 4-9)
Kiedykolwiek palący papierosy, n (%)	4 (36%)	2/9 (22%)	6/20 (30%)
Związana z AOSD wysypka (n, %):	10 (91%)	12 (75%)	22 (81%)
- zanikający rumień;	- 4 (36%)	- 8 (50%)	- 12 (44%)
- wysypka plamisto-grudkowa;	- 7 (64%)	- 7 (44%)	- 14 (52%)
- wysypka pokrzywkowa	- 3 (27%)	- 2 (13%)	- 5 (18,5%)
Ból stawów, n (%)	10 (91%)	16 (100%)	26 (96%)
Zapalenie stawów, n (%)	3 (27%)	11 (69%)	14 (52%)
Zajęte dłonie (ból lub zapalenie stawów), n (%)	9 (82%)	14 (88%)	23 (85%)
EMS, n (%)	7/8 (88%)	13/14 (93%)	20/22 (90%)
Mialgia, n (%)	9 (82%)	8 (50%)	17 (63%)
Gorączka >38°C, n (%)	11 (100%)	16 (100%)	27 (100%)
Gorączka >39°C przez ponad 7 dni, n (%)	4 (36%)	4/15 (27%)	8/26 (31%)
Przerywana gorączka, n (%)	9 (82%)	10/15 (67%)	19/26 (73%)
Gorączka naczyniowa [vesperal fever], n (%)	8 (73%)	9/15 (60%)	17/23 (74%)
Pogorszenie ogólnego stanu lub utrata masy ciała >4 kg, n (%)	8 (73%)	10/15 (67%)	18/26 (69%)
Limfadenopatia, n (%)	8 (73%)	6/15 (40%)	14/26 (64%)
Zapalenie gardła, n (%)	8 (73%)	10/15 (67%)	18/26 (69%)
Dusznicza, n (%)	4 (36%)	1/15 (7%)	5/26 (19%)
Zajęcie trzewi, n (%)	2 (18%)	0 (0)	2 (8)
Zapalenie opłucnej, n (%)	1 (9%)	1 (0)	1 (4)
Zapalenie osierdzia, n (%)	1 (9%)	2 (0)	1 (4)

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha/parametr	Pacjenci z przebiegiem układowym AOSD, N=11 (40,7%)	Pacjenci z przebiegiem stawowym AOSD, N=16 (59,3%)	Łącznie wszyscy pacjenci, N=27 (100%)
Nadciśnienie płucne, n (%)	1 (9%)	3 (0)	1 (4)
Parametry biologiczne			
Neutrofilia >8000 mm ³ , n (%)	11 (100%)	14/15 (93%)	25/26 (96%)
Eozynofilia >500 mm ³ , n (%)	1/10 (10%)	0 (0)	1/25 (4%)
Anemia <12 g/dl, n (%)	6/10 (60%)	9 (56%)	15/26 (58%)
Trombocytoza >400 000 mm ³ , n (%)	3/10 (30%)	10 (63%)	13/26 (50%)
Zwiększony poziom białka c-reaktywnego 9CRP, n (%)	11 (100%)	16 (100%)	27 (100%)
Maksymalny poziom CRP w czasie diagnozy	200 (IQR: 160-300)	200 (IQR: 67,5-254,5)	200 (IQR: 104,5-267,5)
Niski poziom albumin, n (%)	9/10 (90%)	9/14 (64%)	18/24 (75%)
Zwiększenie poziomu AST lub ALT, n (%)	8 (73%)	5/15 (33%)	13/26 (50%)
Zwiększony poziom ferrytyny, n (%)	10 (91%)	9/15 (60%)	19/26 (73%)
Ferrytyna glikozylowana <20%, n (%)	8 (73%)	10 (63%)	18 (66,7%)
Ferrytyna glikozylowana 20-40%, n (%)	2 (18%)	6 (38%)	8 (29,6%)
Ferrytyna glikozylowana >40%, n (%)	1 (9%)	0 (0%)	1 (3,7%)
Dodatni wynik ANA (przeciwciał przeciw-jądrowych), n (%)	2 (8%)	3 (19%)	5 (18,5%)
Pozytywny wynik anty-DNA, n (%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (3,7%)
Pozytywny wynik czynnika reumatoidalnego, n (%)	0 (0%)	3 (19%)	3 (11%)
Pozytywny wynik β2GP1, n (%)	1/5 (20%)	0 (0%)	1/5 (20%)
Pozytywny wynik antykoagulantu toczenia, n (%)	1/5 (20%)	0 (0%)	1/5 (20%)
Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0(0%)
rHLH (reaktywna limfohistiocytoza hemofagocytarna), n (%)	3 (27%)	0 (0%)	3 (11%)
Wzrost poziomu triglicerydów, n (%)	5/7 (71%)	1/10 (10%)	6/17 (35%)
Hemofagocytoza, n (5)	3 (27%)	0/5 (0%)	3/8 (37,5%)

IQR – rozstęp międzykwartylowy.

Tabela 67. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Farina i wsp. 2020 [45].

Cecha/parametr	Anakinra, n=41	Tocilizumab, n=21	Inhibitory TNF, n=17	Wartość p
Wiek, średnia (SD)	36 (16)	43 (19)	38 (13)	0,601
Płeć żeńska, (%)	61%	48%	35%	0,443
Czas trwania choroby, średnia (SD) [miesiące]	49 (60)	72 (75)	61 (64)	0,445
Objawy układowe choroby, n (%)	61%	38%	29%	0,213
Poziom białka CRP, średnia (SD) [mg/l]	99 (84)	111 (100)	66 (52)	0,445
ESR, średnia (SD) [mm/godz.]	71 (32)	65 (27)	77 (41)	0,617

Cecha/parametr	Anakinra, n=41	Tocilizumab, n=21	Inhibitory TNF, n=17	Wartość p
Leukocyty, średnia [kom/ μ l]	14640 (4540)	14116 (3724)	16870 (5504)	0,361
Ferrytyna, średnia (SD) [ng/ml]	10114 (18657)	6327 (8061)	6295 (9573)	0,591
Stosowane wcześniej terapie, (%)	100%	100%	100%	1,000
Stosowanie wcześniej konwencjonalnych, syntetycznych DMARDs, (%)	88%	90%	94%	0,973
Stosowanie wcześniej leków biologicznych, (%)	22%	81%	59%	0,003
Średnia dawka prednizonu, (SD) [mg/dobę]	20,3 (18,1)	15,8 (14,4)	273 (14,4)	0,252
Stosowanie jednocześnie konwencjonalnych, syntetycznych DMARDs, (%)	71%	71%	59%	0,865

Tabela 68. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Vitale i wsp. 2019 [46]-[48], na podstawie danych z pełnotekstowych referencji [46], przed i w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą.

Cecha/parametr	Grupa badana, anakinra N=141
Płeć: męska/żeńską	48/93
Wiek w momencie wystąpienia objawów choroby, średnia (SD) [lata]	35,3 (17,1)
Wiek w momencie diagnozy choroby, średni (SD) [lata]	37,32 (16,95)
Czas trwania choroby w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą, średnia (SD) [miesiące]	50,4 (81,6)
Przebieg układowy choroby, n (%)	105 (74,5%)
Przebieg stawowy choroby, n (%)	36 (25,5%)
Objawy kliniczne	
Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)	6,6 (6,1)
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)	3,0 (4,2)
DAS28-CRP, średnia (SD)	4,5 (1,5)
Wynik w skali Pouchot, średnia (SD)	5,58 (1,92)
Temperatura ciała $\geq 39^{\circ}\text{C}$, n (%)	136 (96,5%)
Łososiowa wysypka, n (%)	104 (73,8%)
Zapalenie opłucnej, n (%)	21 (14,9%)
Zapalenie osierdzia, n (%)	26 (18,4%)
Zapalenie płuc, n (%)	10 (7,1%)
Zapalenie węzłów chłonnych, n (%)	73 (51,8%)
Hepatomegalia, n (%)	66 (46,6%)
Zapalenie gardła, n (%)	76 (53,9%)
Zapalenie stawów, n (%)	99 (70,2%)
MAS w przeszłości, n (%)	12 (8,5%)
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	
Podwyższony ESR, m (%)	120 (85,1%)

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha/parametr	Grupa badana, anakinra N=141
Podwyższone CRP, n (%)	129 (91,5%)
Leukocytoza, n (%)	99 (70,2%)
Podwyższony poziom ferrytyny, n (%)	95 (67,4%)
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych, n (%)	47 (33,3%)
Wcześniej stosowane terapie	
NLPZ, n (%)	97 (68,8%)
GKS, n (%)	138 (97,9%)
cDMARDs, n (%)	Ogółem: 120 (85,1%), w tym: MTX: 91 (64,5%) Cyklosporyna: 50 (35,5%) Hydroksychlorochina: 30 (21,3%) Kolchicina: 12 (8,5%) Azatiopryna: 9 (6,4%) Salazopiryna: 8 (5,7%) Leflunomid: 5 (3,5%) Sole złota: 1 (0,7%)
Dożylnie immunoglobuliny, n (%)	1 (0,7%)
Leki biologiczne, n (%)	Ogółem: 29 (20,6%), W TYM: Etanercept: 20 (14,9%) Infliximab: 10 (7,1%) Adalimumab: 6 (4,3%) Golimumab: 2 (1,4%) Tocilizumab: 2 (1,4%) Abatacept: 2 (1,4%) Rituksymab: 2 (1,4%) Certolizumab: 1 (0,7%)
Inne	
Leczenie stosowane wyjściowo, jednocześnie z anakinrą: cDMARDs, n (%)	Ogółem: 87 (61,7%), w tym: MTX: 63 (44,7%) Cyklosporyna: 15 (10,6%) Hydroksychlorochina: 12 (8,5%) Kolchicina: 4 (2,8%) Leflunomid: 2 (1,4%) Salazopiryna: 2 (1,4%)
GKS w ostatnim okresie obserwacji, n (%)	58 (41,1%)
cDMARDs w ostatnim okresie obserwacji, n (%)	72 (51,1%)

Tabela 69. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53], na podstawie danych z pełnotekstowej referencji [49].

Nr pacjenta	Płeć	Wiek [lata]	Czas trwania choroby [lata]	Objawy choroby	Przebieg AOSD	Terapia przed lekami biologicznymi [mg]	Stosowane kolejno leki biologiczne (długość terapii w miesiącach)	Odpowiedź na leczenie lekami biologicznymi	Terapia po rozpoczęciu stosowania leków biologicznych (mg)	Okres obserwacji [lata]	Dane dot. bezpieczeństwa
1	Męska	34	14	A-F	Układowy	Prednizon (12,5), MTX (10)	Anakinra (84)	Całkowita	Brak	7	-
2	Żeńska	55	15	A-R-F	Układowy	Hydroksychlorochina, MTX (20), kolchicina	Anakinra (66)	Całkowita	MTX (20), kolchicina	5	-
3	Męska	37	9	A-F-P	Układowy	Prednizon (10), MTX (20)	Anakinra (64)	Całkowita	Brak	5	Przerwanie stosowania anakinry
4	Męska	43	12	A-F-S-P	Układowy	Prednizon (25), MTX (10), cyklosporyna-A	Anakinra (66)	Całkowita	Prednizon (5), MTX (15)	5	-
5	Żeńska	36	16	A-F	Układowy	Preznizon (5), MTX (15), cyklosporyna A	Anakinra (84)	Całkowita	Brak	7	Ciąża
6	Żeńska	26	4	A-R-F-P-MAS	Układowy	MTX (20), Cyklosporyna A, prednizon (20)	Anakinra (36)	Całkowita	MTX (10), cyklosporyna A, prednizon (5)	3	-
7	Żeńska	46	4	A-R-F-P-L	Układowy	Prednizon (10), MTX (20)	Etanercept (2), tocilizumab (2), anakinra (20)	Całkowita	MTX (20)	2	-
8	Męska	52	16	A-R-F-P-HSM-L	Układowy	Prednizon (37,5)	Etanercept 94), anakinra (56)	Całkowita	Brak	5	-
9	Męska	18	2	A-F-R-M-S-HSM	Układowy	Prednizon (75)	Anakinra (16)	Całkowita	Prednizon (7,5)	1	-
10	Męska	23	7	A-R-P-F-M-S	Układowy	Prednizon (37,5), cyklosporyna A	Anakinra (72)	Całkowita	Brak	6	Przerwanie stosowania anakinry
11	Męska	48	9	A-R-F-P	Układowy	Prednizon (20)	Anakinra (3), tocilizumab (10)	Całkowita	Prednizon (5), MTX (15), cyklosporyna A	1	-
12	Męska	24	7	F-R-P	Układowy	Prednizon (25), MTX (10), cyklosporyna A	Anakinra (18)	Całkowita	Prednizon (5), cyklosporyna A	1	-
13	żeńska	39	9	A	Stawowy	MTX (12,5), prednizon (5)	Anakinra (50)	Całkowita	MTX (10), prednizon (2,5)	4	-
14	Żeńska	60	5	A-TTP-F	Stawowy	MTX (20), prednizon (25)	Etanercept (10), anakinra (98)	Częściowa	MTX (10), prednizon (2,5)	9	VZV

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Nr pacjenta	Płeć	Wiek [lata]	Czas trwania choroby [lata]	Objawy choroby	Przebieg AOSD	Terapia przed lekami biologicznymi [mg]	Stosowane kolejno leki biologiczne (długość terapii w miesiącach)	Odpowiedź na leczenie lekami biologicznymi	Terapia po rozpoczęciu stosowania leków biologicznych (mg)	Okres obserwacji [lata]	Dane dot. bezpieczeństwa
15	Żeńska	60	5	A-R-F	Stawowy	Prednizon (25), MTX (17,5), cyklosporyna A	Anakinra (48)	Całkowita	MTX (10), prednizon (5)	4	VZV
16	Żeńska	71	8	A-R-F-S	Stawowy	Prednizon (10), MTX (12,5), kolchicina	Anakinra (6), etanercept (6), tocilizumab (48)	Częściowa	Prednizon (7,5)	5	VZV
17	Żeńska	37	9	A-R-F	Stawowy	MTX (20), prednizon (37,5)	Anakinra (6), etanercept (6), adalimumab (42)	Całkowita	Prednizon (5)	6	-
18	Żeńska	40	15	A-R-F-P	Stawowy	Prednizon (5), cyklosporyna A, MTX (15)	Anakinra (6), tocilizumab (12)	Całkowita	MTX (10)	7	-
19	Męska	29	8	A-R-F-P	Stawowy	Prednizon (10), azatiopryna (100)	Anakinra (36)	Całkowita	MTX (15)	3	-
20	Żeńska	45	9	A-R-F	Stawowy	Prednizon (35), MTX (22,5) cyklosporyna A	Etanercept (6), anakinra (102)	Częściowa	Prednizon (7,5), cyklosporyna A	9	-

Czas trwania choroby odnosi się do czasu trwania choroby przed rozpoczęciem stosowania leków biologicznych.

Objawy choroby: A - zapalenie stawów; F - gorączka; TTP - zakrzepowa plamica małopłytkowa; R - wysypka; P - zapalenie gardła; S, zapalenie serologiczne (ang. serositis); MAS - zespół aktywacji makrofagów; L - limfadenopatie; HSM - hepatosplenomegalia; M - zapalenie mięśnia sercowego.

Terapia przed lekami biologicznymi wskazuje rodzaj leczenia, który był podawany w momencie rozpoczęcia terapii biologicznej; terapia po lekach biologicznych oznacza terapię stosowaną wraz z lekami biologicznymi podczas ostatniej wizyty kontrolnej.

Leki biologiczne: w przypadku niepowodzenia leczenia podawano kolejno różne substancje biologiczne.

Odpowiedź na leki biologiczne oceniano od 3 miesięcy po rozpoczęciu ich stosowania.

Dane dotyczące bezpieczeństwa: VZV - reaktywacja wirusa ospy wietrznej i półpaśca; u pacjentki w ciąży terapia anakinrą została wstrzymana w dziewiątym tygodniu ciąży i została ponownie wdrożona po porodzie; przerwanie terapii – zakończenie stosowania leku biologicznego.

Tabela 70. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55], na podstawie publikacji pełnotekstowej [54].

Parametr/cecha	Anakinra, N=41
Wiek, średnia (SD; zakres) [lata]	34,4 (14; 16-66)
Płeć, męska/żeńska	15/26
Czas trwania choroby przed rozpoczęciem stosowania anakinry, mediana (IQR) [lata]	3,5 (2-6)

Parametr/cecha	Anakinra, N=41
Niebiologiczne leki immunosupresyjne stosowane przed anakinrą, n (%)	
MTX	32 (78,0%)
Leflunomid	7 (17,1%)
Cyklosporyna A	4 (9,8%)
Cyklofosfamid	2 (4,9%)
Sulfasalazyna	1 (2,4%)
Mykofenolan mofetylu	1 (2,4%)
Biologiczne leki stosowane przed anakinrą, n (%)	
Etanercept	10 (24,4%)
Adalimumab	6 (14,6%)
Infliximab	9 (21,9%)
Tocilizumab	1 (2,4%)
Leki stosowane jednocześnie z anakinrą [wyjściowo], n (%)	
GKS	40 (97,6%)
MTX	24 (58,5%)
hydroksychlorochina	1 (2,4%)

Tabela 71. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58], na podstawie publikacji pełnotekstowej [57].

Parametr/cecha	Anakinra, N=140
Płeć: męska:żeńska	93:47
Wiek w momencie wystąpienia objawów choroby, średnia (SD) [lata]	35,4 (17)
Wiek w momencie diagnozy choroby; średnia (SD) [lata]	37,4 (16,1)
Czas trwania choroby przed rozpoczęciem terapii anakinrą; średnia (SD) [miesiące]	50,33 (81,67)
Przebieg choroby	Dominujące objawy systemowe: 104/140 (74,2%) Przewlekły, stawowy przebieg: 36/140 (25,8%)
Terapie stosowane przed rozpoczęciem leczenia anakinrą (%)	
NLPZ	69,2%
GKS	97,8%
DMARDs	Ogółem: 85,7%, w tym: MTX: 75,8% Cyklosporyna A: 41,6% Hydroksychlorochina: 22,1% Kolchicina: 9,2% Azatiopryna: 6,4% Salazopiryna: 5,7% Leflunomid: 3,5%

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr/cecha	Anakinra, N=140
Leki biologiczne	Ogółem: 20,7%, w tym: Etanercept: 79,3% Infliximab: 44,8% Adalimumab: 20,6% Tocilizumab: 6,8% Abatacept: 6,8% Golimumab: 6,8% Rituksymab: 6,8% Certolizumab: 6,8%
Leki stosowane jednocześnie z anakinrą, (%)	
MTX	70,7%
Cyklosporyna A	17,9%
Hydroksychlorochina	10,11%
Kolchicyna:	4,4%
Leflunomid	2,2%
Sufasalazyna	2,2%

Tabela 72. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Iliou i wsp. 2013 [59] (najważniejsze dane dla wszystkich pacjentów; w badaniu nie przedstawiono ogólnej charakterystyki wyjściowej dla subpopulacji leczonej anakinrą).

Parametr/cecha	Wszyscy pacjenci, N=44 (w tym 10 leczonych anakinrą)
Płeć: męska:żeńską	21:23
Rasa kaukaska, n (%)	44 (100%)
Wiek w momencie diagnozy choroby; średnia, mediana (zakres) [lata]	38,3 37 (16-78)
Czas od momentu wystąpienia objawów choroby do diagnozy; średnia, mediana (zakres) [miesiące]	3,5 2 [0,5-6]
Objawy kliniczne choroby	Gorączka: 100% Wysypka: 84% Ból stawów: 97,7% Zapalenie stawów: 93,2% Ból mięśni: 50% Ból gardła: 38,6% Powiększenie węzłów chłonnych: 29,5% Hepatomegalia: 20,5% Splenomegalia: 20,5% Zapalenie osierdzia: 15,9% Zapalenie płuc: 9%
Odsetek pacjentów leczonych anakinrą, leczonych wcześniej bez powodzenia GKS i DMARDs	100%

Tabela 73. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Sfriso i wsp. 2016 [60] (najważniejsze dane dla wszystkich pacjentów; w badaniu nie przedstawiono ogólnej charakterystyki wyjściowej dla subpopulacji leczonej anakinrą).

Parametr/cecha	Wszyscy pacjenci, N=245 (w tym 35 leczonych anakinrą)
Płeć żeńska:męska (%)	47,3% : 52,7%
Wiek w momencie wystąpienia objawów choroby, mediana [lata]	38,8
Czas od wystąpienia objawów do diagnozy choroby, mediana [miesiące]	1,5
Objawy choroby (%)	Ból stawów: 93% Gorączka: 92,6% Ból gardła: 62% Wysypka: 67,7% Hepatomegalia: 41,7% Powiększenie węzłów chłonnych/splenomegalia: 60,4% Zapalenie osierdza: 17,3%
Przebieg choroby, (%)	Policykliczny systemowy: 40,8% Przewlekły wielostawowy: 30,7% Monocykliczny systemowy: 23,9% Stawowy, monocykliczny: 4,6%
Dane dla subpopulacji leczonej lekami biologicznymi (N=58, w tym 31 anakinrą, a N=27 blokerami TNF-α)	
Czas od diagnozy do rozpoczęcia I linii terapii lekami biologicznymi, średnia (SD) [lata]	3,5 (4,3)
Wiek w momencie rozpoczęcia I linii terapii lekami biologicznymi, średnia (SD) [lata]	40,6 (4,3)

Tabela 74. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Ugurlu i wsp. 2018 [61]-[62].

Cecha/parametr	Grupa badana, anakinra N=14
Wcześniejsze stosowanie leków biologicznych, n	Ogółem: n=7 Etanercept: n=2 Tocilizumab: n=3 Infliximab: n=1 Adalimumab: n=1
Wcześniejsze stosowanie DMARDs, n	MTX: n=13 Cyklosporyna: n=1
Wcześniejsze stosowanie GKS, n	Prednizolon - 14 (prawdopodobnie)
Poziom CRP, średnia [mg/l]	64,38 ± 61,95
Poziom ferrytyny, średnia [μg/l]	910 μg/l
ESR, średnia [mm/godz.]	59 ± 35
Ocena stanu zdrowia przez pacjenta (skala VAS)	9,5 ± 0,07

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 75. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Fitzgerald i wsp. 2005 [63].

Pacjentka	Wiek w momencie rozpoczęcia obserwacji [lata]	Rok rozpoczęcia obserwacji	Płeć	Narodowość	Rok rozpoczęcia stosowania anakinry	Terapia stosowane przed anakinrą	Wyniki badań przed zastosowaniem anakinry
Pacjent 1	39 lat	maj 2001	żeńską	koreańska	Grudzień 2002	NLPZ, prednizon 20-30 mg/dobę, MTX doustnie 15-25 mg/tydzień	- stężenie hemoglobiny 10,7 gm/dl, liczba białych krwinek 14 600/mm ³ (86% neutrofilów), poziom białka CRP 86 mg/l, poziom ferrytyny 573 ng/ml.
Pacjent 2	17 lat	listopad 2001	żeńską	pakistańska	Brak danych	Metyloprednizon dożylnie, prednizon 10-60 mg/dobę, MTX 12,5 -17,5 mg/tydzień, etanercept 25 mg/2x tydzień	- liczba białych krwinek 16 900 mm ³ (84% neutrofilów), ESR 73 mm/godzinę, objawy zapalenia stawów
Pacjent 3	40 lat	luty 2003	męską	brak danych (rasa biała)	Grudzień 2003	Prednizon 20 mg/3x dobę, etanercept 10-25 mg/2x tydzień, MTx 25 mg/tydzień podskórnie	- liczba białych krwinek 13 400 mm ³ (78% neutrofilów), białko CRP 29 mg/l, poziom ferrytyny 234 ng/ml
Pacjent 4	31 lat	wrzesień 2002	męską	kanadyjska	Maj 2003	Prednizon 10-20 mg/dobę	- stężenie hemoglobiny 14,2 gm/dl, liczba białych krwinek 7 400 mm ³ , białko CRP 146 mg/l, ESR 39 mm/godz, ALT 114 jednostek/l, poziom ferrytyny 1 221 ng/ml

Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Haraoui i wsp. 2004 [64].

Pacjentka	Aktualny wiek [lata]	Wiek w momencie diagnozy choroby [lata]	Płeć	Wcześniej stosowane terapie z niepowodzeniem
Pacjent 1	50	39	żeńską	Niepowodzenie leczenia MTX, azatiopryną, leflunomidem, infliximabem, enbremem i plazmaferezą; Jednocześnie konieczność stosowania GKS (prednizon 40 mg)
Pacjent 2	22	bd	żeńską	Niepowodzenie leczenia MTX 20 mg/tydzień, hydroksychlorochiną, prednizonem 20-30 mg
Pacjent 3	27	26	żeńską	Indometacyna 150 mg, prednizon 30 mg/tydzień, MTX MTZ 25 mg.

Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Priori i wsp. 2008 [65].

Pacjentka	Wiek [lata]	Płeć	Narodowość/rasa	Terapia stosowane przed anakinrą
Pacjent 1	32	żeńską	afrykańską	MTX 15 mg/tydzień przez 5 miesięcy (częściowa odpowiedź), chydroksychlorochina 400 mg/dobę w skojarzeniu z MTX przez 2 miesiące, doustny prednizon 25 mg/dobę i indometacyna
Pacjent 2	32	żeńską	kaukaską	MTX 15 mg/tydzień, hydroksychlorochina 400 mg/dobę, prednizon 25 mg/dobę
Pacjent 3	22	żeńską	kaukaską	hydroksychlorochina 400 mg/dobę, prednizon 25 mg/dobę

Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Maria i wsp. 2014 [66] (charakterystyka dla ogólnej populacji N=8, spośród której 4 pacjentów leczonych było anakinrą).

Cecha/parametr	Grupa badana, anakinra, kanakinumab N=8
Wiek w momencie diagnozy, średnia [lata]	37,5
Czas do rozpoczęcia leczenia anakinrą, średnia (mediana; zakres) [lata]	6 (4,5; 1-15)
Przewaga objawów układowych, n/N	5/8
Wcześniejsze stosowanie GKS, n/N	8/8
Wcześniejsze stosowanie MTX, n/N	6/8
Wcześniejsze stosowanie immunoglobuliny, n/N	4/8
Inne stosowane wcześniej DMARDs	Azatiopryna, Talidomid, Cyklosporyna A.

Tabela 79. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67] (charakterystyka dla ogólnej populacji N=57, spośród której 6 pacjentów leczonych było anakinrą).

Cecha/parametr	Populacja ogólna z AOSD, N=57
Płeć męska, n (%)	27 (47%)
Płeć żeńska, n (%)	30 (53%)
Wiek w momencie diagnozy, mediana (zakres) [lata]	36 (16-75)
Opóźnienie diagnozy w stosunku do wystąpienia objawów, mediana (zakres) [miesiące]	4 (0-312)
Gorączka, n (%)	54 (95%)
Ból/zapalenie stawów, n (%)	54 (95%)
Wysypka, n (%)	44 (77%)
Limfadenopatia, n (%)	34 (60%)
Ból gardła/zapalenie gardła, n (%)	30 (17%)
Utrata masy ciała, n (%)	25 (44%)
Mialgia, n (%)	25 (44%)
Splenomegalia, n (%)	17 (30%)
Hepatomegalia, n (%)	12 (21%)
Zapalenie osierdzia, n (%)	11 (19%)
Zapalenie opłucnej, n (%)	10 (18%)
Ból brzucha, n (%)	10 (18%)
Wyniki badań laboratoryjnych, n/N	
Liczba leukocytów $\geq 10\ 000/\text{mm}^3$	39/54 (72%)

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha/parametr	Populacja ogólna z AOSD, N=57
Liczba komórek wielojądrzastych $\geq 80\%$	39/50 (78%)
Niedokrwistość, n (%)	32/49 (65%)
Liczba płytek krwi $> 400\ 000/\text{mm}^3$	12/47 (26%)
Poziom białka CRP, średnia [mg/l]	183
Podwyższona wartość ESR, n (%)	24/25 (96%)
Poziom ferrytyny w surowicy, średnia (zakres) [$\mu\text{g/l}$]	8745 (84-130 000)
Glikozylowana ferrytyna $\leq 20\%$, n (%)	28/37 (76%)
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych, n (%)	27/50 (54%)
Hemofagocytoza, n (%)	9 (16%)
Reaktywny zespół hemofagocytarny, n (%)*	8 (14%)
Negatywny czynnik reumatoidalny, n (%)	49/49 (100%)
Pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), n (%)	4/52 (8%)
Komplikacje, n (%)	19 (33%)
Przebieg choroby: - monocykliczny, n (%) - policykliczny, n (%) - przewlekły, n (%)	- n=17 (29,8%); - n=25 (43,9%); - n=15 (26,3%)

*zgodnie z kryteriami HLH-2004.

Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Franchini i wsp. 2010 [68] (charakterystyka dla ogólnej populacji N=57, spośród której 6 pacjentów leczonych było anakinrą).

Cecha/parametr	Populacja ogólna z AOSD, N=45
Płeć żeńska:płeć męska, n/n	27:18
Długość okresu obserwacji, średnia, mediana (zakres) [miesiące]	56, mediana: 30 miesięcy (zakres: 2-15 lat)
Przebieg choroby: - przewlekły stawowy, n (%); - przewlekły układowy bez przewlekłego zajęcia stawów, n (%)	- 16 (36%), w tym 5 osób leczonych anakinrą - 29 (64%), w tym 1 osoba leczona anakinrą
Stosowane leki	
NLPZ, n (%)	45 (100%)
GKS, n (%)	45 (100%)
DMARD, n (%)	35 (78%)
Leki biologiczne, n (%)	6 (13%)
Nieprawidłowości radiograficzne, n (%)	11 (24%)
Erozyjne zapalenie stawów i /lub zeszczywnienie stawów, n (%)	6 (13%)

Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Giampietro i wsp. 2013 [69].

Parametr/cecha	W momencie wystąpienia objawów choroby, N=28	W momencie rozpoczęcia terapii anakinrą, N=28
Wiek, średnia (SD, zakres) [lata]	33,3 (14,8; 18-64)	40,3 (11,8; 23-73)
Płeć, męska: żeńska	9:19	9:19
Gorączka >39°C, n (%)	27 (96,5%)	20 (71,4%)
Wysypka, n (%)	19 (67,8%)	11 (39,3%)
Zapalenie stawów/ból stawów, n (%)	27 (96,5%)	20 (71,4%)
Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)	-	3,6 (3,2)
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)	-	4,2 (4,5)
DAS28-ESR, średnia (SD)	-	5,38 (1,11)
Wysoka liczba neutrofilów, n (%)	22 (78,6%)	15 (53,5%)
Liczba neutrofilów, średnia (zakres)	-	17731 (4000-25650)
ESR, średnia (SD) [mm/godz.]	-	57,9 (25,3)
Poziom CRP, średnia (SD) mg/dl	-	82,9 (95,7)
Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, n (%)	14 (50%)	8 (28,5%)
Powiększenie węzłów chłonnych, n (%)	11 (39,3%)	4 (14,3%)
Zapalenie gardła, n (%)	21 (75%)	12 (42,8%)
Zapalenie serologiczne (zapalenie osierdzia, zapalenie opłucnej), n (%)	5 (17,8%)	5 (17,8%)
Terapie stosowane wcześniej z niepowodzeniem, n		
Prednizon	-	28
MTX	-	25
Inne*	-	5
Dożylne immunoglobuliny	-	8
Cyklofosfamid	-	2
Anty-TNFα	-	23
Rituksymab	-	2

*w tym: talidomid, azatiopryna, mykofenolan mofetylu i hydroksychlorochina.

Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Riera i wsp. 2011 [70] (najważniejsze dane dla wszystkich pacjentów; w badaniu nie przedstawiono ogólnej charakterystyki wyjściowej dla subpopulacji leczonej anakinrą).

Parametr/cecha	Wszyscy pacjenci, N=41 (w tym 5 leczonych anakinrą)
Płeć żeńska, n (%)	25 (61%)
Wiek w momencie diagnozy, średnia (zakres) [lata]	38,19 (17-68)
Rasa kaukaska, n (%)	39 (95%)

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr/cecha	Wszyscy pacjenci, N=41 (w tym 5 leczonych anakinrą)
Przebieg choroby, n (%)	Monocykliczny: 18 (44%) Policykliczny: 11 (26%) Przewlekły stawowy: 12 (30%)
Objawy choroby, n (%)	Gorączka: 41 (100%) Ból stawów: 40 (97,5%) Zapalenie stawów: 36 (88%) Wysypka: 38 (92,6%) Ból gardła: 37 (90,2%) Powiększenie węzłów chłonnych: 17 (41,4%) Hepatomegalia: 9 (22%) Splenomegalia: 7 (17%) Ból brzucha: 4 (9,7%) Zapalenie opłucnej: 6 (14,6%) Zapalenie osierdzia: 5 (12%)
Odsetek pacjentów leczonych anakinrą, leczonych wcześniej bez powodzenia GKS i DMARDs	100%

Tabela 83. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Naumann i wsp. 2010 [71]; w momencie rozpoczęcia leczenia anakinrą[^] i w ostatnim, dostępnym okresie obserwacji*.

Cecha	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4	Pacjent 5	Pacjent 6	Pacjent 7	Pacjent 8
Płeć	żeńską	męską	żeńską	żeńską	żeńską	żeńską	żeńską	żeńską
Wiek [lata]	32	27	37	26	48	54	47	66
Czas trwania choroby [miesiące][^]	44	52	5	4	31	48	139	11
Główne objawy kliniczne w momencie rozpoczęcia choroby	systemowe	systemowe	systemowe	stawowe	stawowe	stawowe	stawowe	systemowe
Maksymalna temperatura ciała [°C][^]	40	39	39	39,5	40	40	40	39
Wysypka[^]	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
Zapalenie stawów[^]	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Powiększenie węzłów chłonnych/splenomegalia, hepatomegalia[^]	TAK/TAK/NIE	NIE/TAK/NIE	TAK/TAK/TAK	TAK/NIE/NIE	NIE/NIE/NIE	NIE/TAK/TAK	NIE/TAK/NIE	TAK/NIE/NIE
Markery serologiczne[^]	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE
CRP [mg/dl][^]	16,2	12,1	7,1	8,1	13,0	16,0	11,3	7,8
ESR [mm/godz.][^]	72	75	93	96	30	80	100	39
Neutrofile [/mm³][^]	19170	25400	17830	20350	24890	20400	14200	18900
Ferrytyna [ng/ml/[^]	993	919	1252	3293	29	323	1693	5190

Cecha	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4	Pacjent 5	Pacjent 6	Pacjent 7	Pacjent 8
AST [U/I]^	44	16	33	37	29	41	-	39
ALT [U/I]^	39	7	14	22	9	69	-	115
Prednizolon [mg/dobę]	100^ 10*	75^ 2,5*	50^ 5*	60^ 2,5*	60^ 2*	60^ 7*	50^ 15*	50^ 7,5*
DMARDs (# na które pacjent wcześniej nie odpowiedział)	MTX# Leflunomid*	MTX# Leflunomid#	MTX# Leflunomid#*	MTX#	MTX# Cyklosporyna A#	MTX# Leflunomid#	MTX#^	MTX# Cyklofosfamid# Azatiopryna#
Anty-TNF	Etanercept#	Etanercept#	-	-	Etanercept#	Etanercept# Infliximab# Adalimumab#	Etanercept#	-
Okres obserwacji w czasie leczenia anakinra żeńska[miesiące]	48	48	6	12	36	44	12	9

#Leki, na które poszczególni pacjenci nie odpowiedzieli przed rozpoczęciem stosowania anakinry; *, ^ - w publikacji referencyjnej nie przedstawiono wyjaśnienia odnośników w tabeli.

Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Giampietro i wsp. 2010 [72].

Cecha/parametr	Anakinra, N=19
Wiek, średnia(SD) [zakres] [lata]	40,6 (11,5) [zakres: 23-73]
Czas trwania choroby w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą, średnia [lata]	9,4
Dominujący przebieg choroby: - ukadowy, n (%); - wielostawowy, n (%)	- 6 (31,6%); - 13 (68,4%)
Stosowanie wcześniej GKS, n (%)	19 (100%)
Stosowanie wcześniej DMARDs, n (%)	19 (100%)
Stosowanie wcześniej inhibitorów TNF i anty-CD20, n (%)	10 (52,6%)

Tabela 85. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Kotter i wsp. 2007 [99].

Cecha/Parametr	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4
Wiek [lata]	27	40	33	28
Płeć	Żeńska	męska	Żeńska	Żeńska
Rok diagnozy AOSD	Grudzień 1997	Styczeń 1999	Luty 2005	Luty 2005

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha/Parametr	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4
Stosowana wcześniej terapia	Pulsacyjna terapia GKS (100-250 mg/dobę), MTX (do 20 mg/tydzień, podskórnie), hydroksychlorochina (2x200 mg), cyklosporyna A (3 mg/kg), azatiopryna (2 mg/kg), cyklofosfamid (750 mg/m ² , dożylnie co 3 tygodnie), mykofenolan mofetylu (2x100 mg doustnie), infliximab (5 mg/kg), etanercept (25 mg/2x tydzień, podskórnie) Przed zastosowaniem anakinry terapia prednizonem 30 mg/dobę, następnie terapia skojarzona MTX (15 mg/tydzień), leflunomidem (20 mg/dobę doustnie) i prednizonem (10 mg)	Prednizon do 2 mg/kg, MTX, prednizon dożylny 3x1000 mg.	Prednizon (100 mg/dobę, doustnie), prednizon (1000 mg x3, dożylnie), MTX (25 mg/tydzień)	Prednizon i MTX (20 mg/tydzień, podskórnie)
Objawy w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą	Gorączka 39°C, nieerozyjne zapalenie wielostawowe i tygodniowa wysypka.	Ciężkie zaostrzenie objawów choroby	Brak poprawy objawów choroby	Nawracająca wysypka
Wyniki badań laboratoryjnych przed terapią anakinrą				
Liczba leukocytów [/μl]	22 940	17880	16150	14660
Ferrytyna [μg/dl]	9,6	1418	165	7,1
AST [U/l]	5	56	163	32
ALT [U/l]	6	67	93	30
Dehydrogenaza mleczanowa [U/l]	Bd	334	999	128
CRP [mg/dl]	13,6	29,23	13,84	5,64
ESR [mm/godz.]	30	79	80	13
IL-1β [pg/ml]	0,274	2,11	2,53	0,23
IL-6 [pg/ml]	0	5,7	134	2,4
TNF-α [pg/ml]	8,5	15,4	13,5	8,5
IL-18 [pg/ml]	2122	>12 500	>12 500	3699
IL-1RA [pg/ml]	939	bd	8628	1076

Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Ilowite i wsp. 2009 [118]- [120], na podstawie danych z referencji [118].

Cecha/parametr			Faza otwarta <i>run-in</i> , N=86	Faza randomizowana		Otwarta faza przedłużona, N=44
				Grupa badana, Anakinra, N=25	Grupa kontrolna, Placeo, N=25	
Cechy demograficzne	Płeć żeńska, n (%)		63 (73%)	17 (68%)	18 (72%)	31 (70%)
	Płeć męska, n (%)		23 (27%)	8 (32%)	7 (28%)	13 (30%)
	Rasa, n (%)	biała	46 (53%)	13 (52%)	15 (60%)	25 (57%)
		czarna	5 (6%)	3 (12%)	0 (0%)	2 (5%)

Cecha/parametr			Faza otwarta <i>run-in</i> , N=86	Faza randomizowana		Otwarta faza przedłużona, N=44
				Grupa badana, Anakinra, N=25	Grupa kontrolna, Placeo, N=25	
		hiszpańska	29 (34%)	8 (32%)	10 (40%)	16 (36%)
		Indianie amerykańscy lub rdzenni alaskańczycy	3 (3%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (2%)
		azjatycka	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		inna	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Wiek, średnia (zakres) [lata]		12 (3-17)	10 (3-17)	12 (4-17)	12 (4-18)
	Masa ciała, średnia (zakres) [kg]		40 (12-101)	36 (12-98)	44 (16-101)	44 (13-105)
Czas trwania choroby, średnia (zakres) [lata]			4,7 (1-16)	3,9 (1-11)	4,2 (1-16)	4,8 (1-7)
Typ zapalenia stawów w momencie pojawienia się objawów choroby; n (%)	wielostawowy		62 (72%)	14 (56%)	19 (76%)	29 (66%)
	układowy		15 (17%)	9 (36%)	2 (8%)	10 (23%)
	nielicznostawowy		9 (10%)	2 (8%)	4 (16%)	5 (11%)
Leki stosowane w leczeniu młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów, n (%)	GKS		50 (58%)	19 (76%)	11 (44%)	27 (61%)
	DMARDs		25 (29%)	5 (20%)	4 (16%)	8 (18%)
	Metotreksat		67 (78%)	22 (88%)	19 (76%)	38 (86%)
	NLPZ		2 (2%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
Komentarz				Grupy stosunkowo dobrze zbalansowane pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby, jednakże większy odsetek pacjentów w grupie badanej niż kontrolnej miał postać układową choroby w momencie pojawienia się objawów		-

Tabela 87. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Smith i wsp. 2018 [121]-[122].

Pacjentka	Wiek [lata]	BMI przed ciążą [kg/m ²]	Rasa	Historia położnicza	Wskazanie do stosowania anakinry	Czas trwania choroby	Okres stosowania anakinry	Dawka anakinry	Inne schorzenia	Ekspozycja na steroidy	Ekspozycja na inne leki
Pacjentka 1	30,5	27,6	Biała/nie-hiszpańska	G1P0	uMIZS	18 lat	Przed ciążą do 20,4 tygodnia ciąży	100 mg/dobę	Astma	Metylprednizolon 120 mg x 1 w 22,3 tygodniu	Leflunomid*, celekoksyb, sulfasalazyna, chydroksychlorchina

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pacjentka	Wiek [lata]	BMI przed ciążą [kg/m ²]	Rasa	Historia położnicza	Wskazanie do stosowania anakinry	Czas trwania choroby	Okres stosowania anakinry	Dawka anakinry	Inne schorzenia	Ekspozycja na steroidy	Ekspozycja na inne leki
Pacjentka 2	30,3	25,0	Biała/nie-hiszpalska	G1P0	AOSD	Diagnoza w czasie ciąży	20,0 do 38,1 tygodnia ciąży	100 mg/dobę	-	Prednizon 60 mg/dobę w 18,6-19,9 tygodniu; 30 mg/dobę w 20-27,6 tygodniu	Duloksetyna, tytoń, alkohol
Pacjentka 3	34,5	36,1	Biała/nie-hiszpalska	G3P1	AOSD	4 lata	Przed ciążą do 16,6 tygodnia ciąży, następnie od 19,4 do 37,3 tygodnia	100 mg/dobę	Wcześniejszy stan przedrzucawkowy, nadkrzepliwość	Metylprednizolon średnia dawka 62,5 mg/dobę w 19,1-19,7 tygodniu	Enoksaparyna sodowa
Pacjentka 4	36,8	18,7	hiszpalska	G1P0	AOSD	17 lat	Przed ciążą do 2,0 tygodnia ciąży, następnie od 9,6 do 36,7 tygodnia ciąży	100 mg/dobę	-	Dawka prednizonu obniżana z 30 mg do 5 mg/dobę od 3 do 11,7 tygodnia	-
Pacjentka 5	21,0	18,4	hiszpalska	G1P0	uMIZS	6 lat	Przed ciążą do 37,3 tygodnia ciąży	100 mg/tydzień	-	-	-

BMI [ang. Body Mass Index] – wskaźnik masy ciała; *8,8 tygodnia przed poczęciem, po okresie wymywania cholestyraminą 6 tygodni przed poczęciem.

Tabela 88. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Kearsley-Fleet i wsp., 2019 [27].

Cecha/parametr	Ogólna populacja pacjentów, N=76	Anakinra, N=22	Tocilizumab, N=54	p (anakinra vs tocilizumab)
Płeć żeńska, n (%)	43 (57)	15 (68)	28 (52)	0,2
Tocilizumab, n (%)	54 (71)	-	-	-
Pierwszy lek biologiczny, n (%)	53 (70)	19 (86)	34 (63)	0,04
Poprzednie leczenie biologiczne, n (%)	Łącznie	N=23	N=20	0,2
	Jeden	14 (61)	12 (60)	-
	Dwa	7 (1830)	6 (30)	-
	Trzy	2 (9)	2 (10)	-

Cecha/parametr		Ogólna populacja pacjentów, N=76	Anakinra, N=22	Tocilizumab, N=54	p (anakinra vs tocilizumab)
	Inhibitory TNF	18 (78)	2 (67)	16 (80)	-
	Inhibitory IL-1	11 (48)	0	11 (55)	-
	Inhibitory IL-6	2 (9)	2 (67)	0	-
Wiek, mediana (zakres międzykwartylowy) [lata]		7 (3-12)	6 (2-13)	7 (4-11)	1,0
Czas trwania choroby, mediana (zakres międzykwartylowy) [lata]		1 (0-3) N=75	1 (0-1) N=21	2 (1-3)	0,003
Obecność objawów systemowych, n (%)		35 (59) N=59	11 (79) N=14	24 (53) N=45	0,09
Historia MAS, n (%)		11 (16) N=68	7 (37) N=19	4 (8) N=49	0,0004
Wcześniejsze stosowanie metotreksatu, n (%)		72 (95)	19 (86)	53 (98)	0,04
Jednoczesne stosowanie metotreksatu, n (%)		63 (83)	19 (86)	44 (81)	0,5
Wcześniejsze stosowanie steroidów, n (%)		75 (99)	22 (100)	53 (98)	0,5
Jednoczesne stosowanie steroidów, n (%)		49 (64)	13 (59)	36 (67)	0,5
Aktywność choroby, mediana (zakres międzykwartylowy)	Liczba aktywnych stawów (71 stawów)	4 (1-9) N=65	5 (1-11) N=17	4 (1-8) N=48	0,8
	Liczba stawów z ograniczeniem ruchomości (71 stawów)	3 (0-7) N=66	3 (0-11) N=18	3 (1-7) N=48	0,9
	PGA (ocena w skali VAS)	3 (2-6) N=49	2 (2-6) N=15	4 (2-6) N=34	0,6
	PGE (ocena w skali VAS)	4 (2-7) N=50	4 (1-6) N=16	4 (2-7) N=34	0,9
	CHAQ (zakres 0-3)	0,9 (0,4-2,0) N=47	1,1 (0,5-2,0) N=13	0,9 (0,4-1,8) N=34	0,5
	Ból (ocena w skali VAS)	4 (1-6) N=46	4 (1-6) N=14	4 (1-6) N=32	0,9
	ESR [mm/h]	33 (10-63) N=66	55 (27-86) N=17	26 (10-58) N=49	0,3

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha/parametr		Ogólna populacja pacjentów, N=76	Anakinra, N=22	Tocilizumab, N=54	p (anakinra vs tocilizumab)
	CRP [mm/h]	37 (4-82) N=71	64 (19-95) N=18	18 (4-63) N=53	0,2
	JADAS-71	19 (7-27) N=33	20 (11-26) N=22	19 (6-30) N=11	0,9

MAS: zespół aktywacji makrofagów; PGA: ogólna ocena choroby przez lekarza; PGE: ogólna ocena dobrostanu pacjenta (lub rodzica); CHAQ: skala oceny jakości życia w populacji pediatrycznej; VAS: wizualna skala analogowa (0-10 cm); JADAS-71: 71-stawowa ocena aktywności w młodzieńczym zapaleniu stawów.

14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Tabela 89. Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności.

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
uMIZS - pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS – z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że najbardziej będą odpowiadały niniejszej subpopulacji badania w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji), ale nie stosowało wcześniej DMARDs (lub <50% stosowało wcześniej DMARDs)		
Pardeo i wsp., 2013-2015 [6]-[7]	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne obejmujące pacjentów z uMIZS (N=25) kontrolowanych przed rozpoczęciem stosowania anakinry oraz po 6 miesiącach terapii. 14/25 osób stosowało wcześniej prednizon, 6/25 metotreksat, 3/25 cyklosporynę. Także 6 osób przed rozpoczęciem leczenia anakinrą stosowało leki biologiczne (4-etanercept, 1-etanercept w skojarzeniu z abadaceptem, 1 – etanercept w skojarzeniu z infiksimumem). Dane z zakresu skuteczności bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji [6] zawierającej najnowsze dane dla większej liczby pacjentów. <u>Skuteczność</u> Po 6 miesiącach leczenia anakinrą u 14 pacjentów wystąpił brak aktywności choroby (sklasyfikowani jako odpowiadający na leczenie). Mediana osiągnięcia nieaktywności uMIZS wynosiła 2,1 miesiąca (zakres międzykwartylowy 1,3-3,5 miesiąca). Stan ten utrzymywał się do kolejnej kontroli następującej po, medianie, 2,8 roku (zakres: 1,6–7,3 roku), przy czym u 9 chorych możliwe było odstawienie anakinry, a 5 kontynuowało leczenie tym preparatem w monoterapii. W przypadku 6 pacjentów możliwe było odstawienie GKS (mediana czasu odstawienia GKS: 2,7 miesiąca). U 3 osób przyjmujących początkowo DMARDs także możliwe było zaprzestanie stosowania tych preparatów. Wśród pacjentów określonych jako nieodpowiadający na leczenie (nie uzyskali całkowitego braku aktywności choroby) 8 przyjmowało GKS, z czego u 4 możliwe było odstawienie tych środków, a u pozostałych obniżenie dawki do 0,04 mg/kg/dobę. <u>Profil bezpieczeństwa</u> Nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem 2 pacjentów, którzy zgłosili reakcję w miejscu wstrzyknięcia, które nie wymagały przerwania leczenia. Wśród 25 pacjentów nie stwierdzono przypadków zespołu aktywacji makrofagów (MAS) podczas leczenia anakinrą, jednak 4 pacjentów (16%) miało MAS podczas wystąpienia uMIZS. U 2 z nich z powodzeniem zastosowano anakinrę jako początkową terapię (bez ogólnoustrojowych GKS). 3 pacjentów (12%) miało MAS kilka lat przed rozpoczęciem stosowania anakinry, choć nie występowało ono podczas terapii anakinrą.	Anakinra wiąże się z szybkim osiągnięciem braku aktywności choroby u znacznej części pacjentów. Stwierdzono także, iż wcześniejsze rozpoczęcie leczenia jest czynnikiem wiążącym się z jego lepszym wynikiem.
Pardeo i wsp. 2021 [23]	Badanie jednoramienne, jednoośrodkowe, retrospektywne obejmujące pacjentów z uMIZS leczonych anakinrą, w większości przyjmujących uprzednio GKS (76,8%), a w 25,0% DMARDs, N=56. Anakinra podawana była w medianie dawki początkowej 2,5 mg/kg/dobę (IQR 1,9–3,3); u 7 pacjentów, z których wszyscy byli w grupie niereagującej na leczenie, dawkę anakinry zwiększono w ciągu 6 miesięcy leczenia, bez zmiany wyniku terapii. Okres leczenia i obserwacji: 6 miesięcy, a w przypadku grupy odpowiadającej na leczenie do ≥ 12 miesięcy. <u>Skuteczność kliniczna</u> Po 6 miesiącach leczenia anakinrą: - 41 z 56 pacjentów (73,2%) spełniło kryteria choroby nieaktywnej klinicznie, bez przyjmowania glikokortykosteroidów;	Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność anakinry w leczeniu uMIZS oraz wskazują na korzyści z jej wczesnego zastosowania w strategii terapeutycznej.

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
	- 13 z 15 pacjentów niereagujących na leczenie (86,7%) miało podwyższony poziom CRP lub ESR (związany z zapaleniem stawów u 5 pacjentów; związany z wysypką, zapaleniem stawów i gorączką u 1 pacjenta; związany z wysypką i zapaleniem stawów u 1 pacjenta; i z gorączką u 1 pacjenta); - 2 z 15 pacjentów nieodpowiadających na leczenie (13,3%) miało izolowane aktywne zapalenie stawów; - spośród osób nieodpowiadających na leczenie, 7 nadal otrzymywało glikokortykosteroidy. Spośród 41 osób, które odpowiedziały na leczenie, 34 osiągnęło okres obserwacji ≥ 12 miesięcy i u wszystkich choroba pozostawała nieaktywna klinicznie, bez stosowania glikokortykoidów po 12 miesiącach. W przypadku 2 pacjentów z grupy odpowiadającej na leczenie wycofano anakinrę przed upływem 12 miesięcy terapii z powodu remisji choroby. W analizie jednoczynnikowej zmienną najsilniej związaną z odpowiedzią na leczenie definiowaną jako choroba nieaktywna klinicznie, bez przyjmowania glikokortykosteroidów, był czas trwania choroby od początku do rozpoczęcia leczenia anakinrą, z optymalnym punktem odcięcia po 3 miesiącach (powierzchnia pod krzywą 84,1%). Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie anakinrą ≥ 3 miesiące po wystąpieniu choroby, mieli 8-krotnie większe ryzyko braku odpowiedzi na anakinrę po 6 miesiącach leczenia. Wykazano, że homozygotyczność dla ≥ 1 polimorfizmu pojedynczego nukleotydu o wysokiej ekspresji korelowała z wyższymi poziomami mRNA IL1RN i była związana z 6-krotnie wyższym ryzykiem braku odpowiedzi, niezależnie od czasu trwania choroby, co sugeruje, że różne warianty genu <i>IL1RN</i> pozwalają przewidzieć odpowiedź na terapię anakinrą. <u>Profil bezpieczeństwa</u> Trzech pacjentów zgłosiło umiarkowane reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które nie prowadziły do przerwania leczenia anakinrą. Dwudziestu trzech z 56 pacjentów (41,1%) miało ≥ 1 epizod zespołu aktywacji makrofagów przed leczeniem anakinrą, przy czym 2 z tych 23 pacjentów miało 1 epizod MAS podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia analizowaną substancją. U 1 pacjenta z grupy odpowiadającej na leczenie zaprzestano stosowania anakinry z powodu zdarzenia niepożądanego (podejrzewana reakcja alergiczna z dusznością) po 9 miesiącach leczenia.	
uMIZS - pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARD - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)		
Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9]	Jednoramienne, obserwacyjne, prawdopodobnie retrospektywne badanie, w którym uwzględniono 34 pacjentów z aktywnym uMIZS pomimo stosowania anty-TNF (n=11), DMARDs (n=23) oraz GKS (n=33). Przyjmowali oni anakinrę w dawce początkowej 1-2 mg/kg/dobę. Okres do kontroli wynosił średnio 4,02 roku (zakres: 1,05 – 6,16). <u>Skuteczność (na podstawie referencji z danymi z najdłuższego okresu obserwacji [8], [9])</u> W momencie kontroli (średnio po 4,02 roku; zakres: 1,05 – 6,16) 15 (38%) chorych uzyskało całkowitą odpowiedź na terapię anakinrą. 4 z nich zaprzestało stosowania anakinry bez nawrotu choroby po średnio 3 latach, 7 pozostało w remisji choroby kontynuując terapię anakinrą, a 2 przeszło na leczenie przeciwciałem monoklonalnym anty IL-1 uzyskując pełną odpowiedź. Pomimo dobrej kontroli choroby 11/13 pacjentów doświadczyło co najmniej jednego nawrotu choroby. Całkowita liczba nawrotów wynosiła 22 (zakres: 1-4/pacjenta). 5 pacjentów wykazało odpowiedź częściową na leczenie. 16 chorych nie odpowiedziało na leczenie anakinrą. Ich kolejne strategie leczenia obejmowały kanakinumab (n=1), tocilizumab (n=5) lub łącznie leczenie immunosupresyjne i / lub anty-TNF (n=10), ze zmienną odpowiedzią.	Wśród pacjentów z odpowiedzią na leczenie, anakinra jest skutecznym i bezpiecznym lekiem w perspektywie długoterminowej. Powodzenie takiego leczenia różni się jednak w zależności od poziomu zaawansowania objawów stawowych.

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
	Pacjenci, u których stwierdzono odpowiedź charakteryzowali się większą liczbą zajętych stawów na początku leczenia ($p=0,006$) oraz wyższym poziomem leukocytów i neutrofilii ($p=0,002$), niż chorzy nie odpowiadający na leczenie. Także czas trwania choroby był krótszy u grupy odpowiadającej na leczenie ($p=0,03$). 4 pacjentów zaprzestało terapii anakinrą po, średnio, 3 latach leczenia, 7 pozostaje w remisji z anakinrą jako terapią podtrzymującą <u>Profil bezpieczeństwa [8], [9]</u> U 13 pacjentów leczonych anakinrą wystąpiły reakcje skórne o zmiennym natężeniu i czasie trwania, u 7 pacjentów występowało również podrażnienie bez wyraźnej wysypki skórnej. U 6 pacjentów (3 osoby odpowiadające i 3 z niereagujących na leczenie) rozwinęło się MAS podczas obserwacji. 2 pacjentów nieodpowiadających na leczenie zmarło z powodu ostrego bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz niewydolności wielonarządowej po epizodzie MAS.	
Sag i wsp., 2018/2019 [11]-[12]	Jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne badanie oparte na danych pacjentów z uMIZS leczonych w latach 2010-2017 na oddziale Pediatrii Dziecięcej Uniwersytetu Hacettepe (N=75). Przed rozpoczęciem terapii biologicznej przyjmowali oni NLPZ, GKS oraz DMARDs, przy czym 20% z nich uzyskało remisję stosując wymienione strategie leczenia. Pozostałe 80% rozpoczęło terapię lekami biologicznymi w tym 45 osób anakinrą. <u>Skuteczność</u> Spośród pacjentów, którzy osiągnęli remisję 44% przyjmowało anakinrę, 12% kanakinumab, a 10,7% tocilizumab. 46% z nich doświadczyło nawrotu choroby, jednak 54% jedynie raz (26% jednofazowy, 28% trwały). U 18,7% pacjentów choroba przebiegała z przewagą objawów stawowych. Nie stwierdzono istotnej różnicy między pacjentami z uMIZS o przebiegu wielo- i jednofazowym pod względem parametrów laboratoryjnych i klinicznych innych niż hepatosplenomegalia (odpowiednio% 42,4 vs% 17,1; $p = 0,016$). 40% pacjentów, po osiągnięciu remisji, pozostaje pod obserwacją, jednak bez kontynuacji leczenia; 49% kontynuowało leczenie w okresie remisji. 5/8 pacjentów, którzy uzyskali remisję podczas terapii tocilizumabem charakteryzowało się przewagą objawów stawowych. <u>Profil bezpieczeństwa nie był analizowany</u>	Chociaż 20% pacjentów osiągnęło remisję bez leczenia biologicznego, preparaty te wciąż są najbardziej skuteczne w uMIZS, przy czym anty-IL1 stanowią najbardziej korzystny wybór. Anty-IL-6 są z kolei bardzo skuteczne u pacjentów o stawowym początku choroby oraz dominacji tych objawów.
Gattorno i wsp., 2008 [13]	Badanie jednoramienne, prospektywne obejmujące pacjentów z uMIZS (M=22) przyjmujących anakinrę. Byli oni wcześniej leczeni GKS (prednizon), DMARDs (metotreksat, cyklosporyna, talidomid, azatiopryna) oraz <50% lekami biologicznymi (etanercept, infliximab) oraz NLPZ. U 22/22 chorych występowały objawy stawowe oraz mieli oni podwyższone poziomy markerów ostrej fazy. Wysoka gorączka występowała u 17/22, a wysypka u 12/22. <u>Skuteczność</u> Wkrótce po rozpoczęciu leczenia anakinrą zaobserwowano ogólne złagodzenie objawów choroby, z normalizacją cech ogólnoustrojowych (gorączka i wysypka) i obniżeniem poziomu markerów ostrej fazy u zdecydowanej większości pacjentów. Grupa 10 pacjentów wykazała szybką kontrolę objawów ogólnoustrojowych i stawowych, z normalizacją poziomów markerów ostrej fazy i utrzymaniem pełnej kontroli choroby po średnim okresie obserwacji 1,36 lat (zakres 0,3–2,59 lat). Tacy pacjenci zostali określani jako wykazujący całkowitą odpowiedź na badanie. 4 miesiące po rozpoczęciu terapii byli oni w stanie przerwać stosowanie wszystkich leków z wyjątkiem anakinry. 2 z tych pacjentów otrzymywało anakinrę od ponad 2,5 roku, a 5 innych - od ponad 1 roku. 11 pacjentów wykazywało zmienną odpowiedź na leczenie anakinrą, z ogólną poprawą wkrótce po rozpoczęciu terapii, ale tendencją do nawrotu objawów choroby, zwłaszcza zapalenia stawów i podwyższenia poziomów markerów ostrej fazy podczas obserwacji, pomimo zwiększania dziennej dawki do 3 lub 4 mg / kg (z 1 mg/kg/dobę). Objawy układowe u 7 z tych pacjentów, takie jak gorączka i wysypka, były jednak ogólnie dobrze kontrolowane. Wykazali więc oni odpowiedź częściową. Zostało u nich utrzymane leczenie anakinrą, a także lekami drugiego rzutu (5/7) i	U większości pacjentów stosowanie anakinry wiązało się ze skuteczną kontrolą objawów, przede wszystkim, o charakterze układowym. Terapia ta była jednak bardziej skuteczna u chorych z mniejszą początkową liczbą zajętych stawów. Anakinra wykazywała także akceptowalny profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane miały głównie przebieg łagodny.

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
	/ lub doustnymi GKS (6/7). Ze względu na utrzymywanie się aktywności choroby nawet przy wyższych dawkach anakinry i słabe przestrzeganie protokołu codziennego przyjmowania leku, 4 pacjentów przerwało leczenie. 2 osoby po 6 miesiącach, 1 po 3 miesiącach i 1 po miesiącu. Byli to pacjenci określani jako nieodpowiadający na leczenie. W porównaniu z pacjentami, którzy wykazali częściową odpowiedź lub jej brak, pacjenci całkowicie odpowiadający na leczenie mieli mniejszą liczbę aktywnych stawów ($p = 0,02$) i większą bezwzględną liczbę neutrofilów ($p = 0,02$). Wydzielanie IL-1β i IL-18 <i>in vitro</i> w odpowiedzi na różne bodźce nie było zwiększone i było niezależne od skuteczności leczenia. Podobnie, wydzielanie IL-1Ra przez monocyty pacjentów z uMIZS nie było zaburzone. Zaobserwowano ogólnie niski poziom wydzielania IL-1β po ekspozycji na egzogenny ATP, niezwiązany z reaktywnością leczenia lub aktywnością choroby. <u>Profil bezpieczeństwa</u> Poza reakcjami skórnymi w miejscu wstrzyknięcia nie zaobserwowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. Jednak w 13 dniu leczenia u 2 pacjentów stwierdzono cechy laboratoryjne wskazujące na MAS, tj. znaczące zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, ferrytyny i trójglicerydów oraz zmniejszoną liczbę płytek krwi. Obaj pacjenci przegrali stosowanie anakinry i byli leczeni GKS i cyklosporyną A, co pozwoliło na szybką i skuteczną kontrolę MAS. 6 miesięcy później u 1 pacjenta została wznowiona leczenie anakinrą z powodu nawrotu choroby podstawowej, bez żadnych dalszych objawów MAS. Rodzice drugiego pacjenta nie zezwolili na wznowienie leczenia anakinrą po uzyskaniu pełnej kontroli MAS. Ten pacjent nie został zatem sklasyfikowany jako osoba odpowiadająca lub nie odpowiadająca.	
Saccomanno i wsp., 2019 [14]/ Tibaldi i wsp., 2018, [15], 2019 [16]	Badanie jednoramienne, retrospektywne obejmujące pacjentów z uMIZS (M=62) zdiagnozowanym na podstawie kryteriów ILAR, przyjmujących anakinrę. Byli oni wcześniej leczeni GKS (prednizon), DMARDs (metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna) oraz lekami biologicznymi (anty-TNF; <50%). Przyjmowali oni także GKS (92%) i/lub metotreksat (29%) w skojarzeniu z anakinrą. Dane pacjentów pochodziły z dokumentacji chorych leczonych na Oddziale Reumatologii Pediatricznej Szpitala Uniwersyteckiego w Genewie w latach 2004-2017. Skuteczność anakinry oceniano po 1 roku terapii. <u>Skuteczność</u> Po 1 roku od rozpoczęcia leczenia anakinrą 24/62 (39%) chorych osiągnęło całkowitą odpowiedź kliniczną na leczenie, choć w momencie kontroli nadal przyjmowali oni anakinrę. 18 z nich odstawiło inne przyjmowane leki (prednizon i metotreksat), a 6 nadal przyjmowało niskie dawki GKS i/lub DMARDs w skojarzeniu z anakinrą. Mediana (zakres międzykwartylowy) dawka anakinry po 1 roku wynosiła 1,54 (1–1,99) mg/kg/dobę. Mediana (zakres międzykwartylowy) dawki prednizonu obniżyła się z kolei do 0 (0–0,14) mg/kg/ dobę i 0 (0–0,16) mg/kg/dobę odpowiednio u osób odpowiadających i nie odpowiadających. Porównanie cech wyjściowych między pacjentami z całkowitą odpowiedzią kliniczną oraz bez niej wykazało, że grupa z korzystniejszym wynikiem leczenia charakteryzowała się krótszym czasem trwania choroby, mniejszą liczbą aktywnych stawów, większą częstością występowania zapalenia błon surowiczych, wyższym poziomem ferrytyny i bardziej zaawansowanymi objawami układowymi. Chorzy wykazujący pełną odpowiedź kliniczną rzadziej otrzymywali także leki anty-TNF jako wcześniejszą terapię. Spośród 38/62 chorych nieodpowiadających na leczenie u 17 przerywano stosowanie anakinry (po medianie, 0,76 miesiąca, zakres międzykwartylowy: 0,39–1,25) przed kontrolą, co spowodowane było: - brakiem skuteczności leczenia u 8 chorych, - zdarzeniami niepożądanymi lub nietolerancją leku u 7 chorych, - trudnościami z dostępnością leku u 2 chorych.	Anakinra okazała się być skuteczna szczególnie u pacjentów z uMIZS z krótszym czasem trwania choroby, mniejszą liczbą aktywnych stawów, większą częstością występowania zapalenia błon surowiczych, wyższym poziomem ferrytyny i bardziej zaawansowanymi objawami układowymi.

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
	W analizie wielowymiarowej stwierdzono niezależne korelacje z osiągnięciem całkowitej kontroli klinicznej dla: - krótszego czasu trwania choroby, - niższej liczby aktywnych stawów, - wyższego poziomu ferrytyny i większej aktywności objawów ogólnoustrojowych. Obszar pod krzywą modelu wynosił 0,83. <u>Profil bezpieczeństwa</u> Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 10 pacjentów: - u 5 rozwinęło się MAS, co doprowadziło do przerwania leczenia w 3 przypadkach; u 1 pacjenta MAS ustąpiło po podwojeniu dawki anakinry ze 100 mg/dobę do 100 mg dwa razy dziennie. - 2 pacjentów przerwało leczenie z powodu podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych (jeden z nich również przyjmował MTX), 1 z nich miał ostrą niewydolność wątroby, a 1 - umiarkowane podwyższenie enzymów wątrobowych; hepatotoksyczność ustąpiła u obu pacjentów po wycofaniu anakinry; - 3 pacjentów nie mogło kontynuować leczenia z powodu ciężkich reakcji w miejscu wstrzyknięcia.	
Pascual i wsp., 2005 [17]	Jednośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne obejmujące pacjentów z uMIZS (N=9), z aktywną chorobą [badanie składało się z dwóch części: I – dwuramiennej dotyczącej oceny indukcji transkrypcji genów odporności wrodzonej, w tym interleukiny (IL) -1 w zdrowych jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej pobranej od zdrowych osób przez surowicę pobraną od pacjentów z uMIZS, w II części badania oceniano efekty stosowania anakinry u 9 osób z opornym uMIZS – tę część na potrzeby niniejszej analizy potraktowano jako badanie jednoramienne]. Wszyscy przyjmowali wcześniej prednizon, 7/9 osób stosowało także metyloprednizon, 7/9 pacjentów wykazywało objawy systemowe, a 8/9 - aktywne, nieprzerwane zapalenie stawów, które trwało 5–125 miesięcy. Wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej prednizon, 7/9 stosowało, dożylnie, metyloprednizon, 7/9 przyjmowało także metotreksat, a 4/9 otrzymywało leczenie anty-TNF (infliximab) przez 12–25 miesięcy. Nie zaobserwowano jednak poprawy stanu pacjentów. Wdrożona została terapia anakinrą (dawka początkowa: 2 mg/kg/dobę, maksymalnie 100 mg). Chorzy byli kontrolowani co 2 miesiące (pełne badanie fizykalne i laboratoryjne). W badaniu analizowano także surowicę krwi pacjentów z uMIZS. Zaobserwowano, iż indukuje ona transkrypcję genów odporności wrodzonej, w tym IL-1 w zdrowych jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej. Po aktywacji, komórki te uwalniają duże ilości IL-1β. <u>Skuteczność</u> Wszyscy pacjenci odpowiedzieli na leczenie. U pacjentów, u których występowały objawy układowe (7/9), w ciągu pierwszego tygodnia po rozpoczęciu leczenia ustąpiła gorączka i stan ten utrzymał się przez cały okres obserwacji 2–12 miesięcy. Zapalenie stawów całkowicie ustąpiło u 6/8 pacjentów, u których początkowo było aktywne, a u pozostałych 2 uległo poprawie. U 5/7 chorych możliwe było przerwanie metyloprednizonu. Ostatecznie, lek ten został odstawiony także u pozostałych 2 pacjentów. Przyjmowanie prednizonu zostało przerwane u jednego pacjenta, a obniżenie dawki możliwe było u 6/7 pacjentów. Pacjentka z najdłuższym czasem choroby (bez remisji), wykazywała trwałą odpowiedź pod względem objawów układowych, jednak odpowiedź na leczenie ze dotyczącą objawów stawowych wystąpiła tylko początkowo - podczas obserwacji po 4 miesiącach miała ona 2 aktywne stawy. Leukocytoza ustąpiła u 9/9 pacjentów. Przewlekła przetrwała niedokrwistość uległa poprawie u 8/9 chorych, co manifestowało się w podwyższeniu poziomu hemoglobiny i zwiększeniu liczby erytrocytów. Trombocytoza ustąpiła u 9/9 pacjentów. Najbardziej znaczące ($p = 0,0002$) było zmniejszenie ESR, a 8/9 pacjentów osiągnęło normalną wartość tego parametru w ciągu 2 miesięcy. 1 pacjent, u którego objawy zapalenia stawów ustępowały wolniej, potrzebował dłuższego czasu (8 miesięcy) na normalizację ESR. 2 pacjentów miało niewielkie odbicie ESR podczas kontroli po 4 miesiącach terapii, co zbiegło się z czasowym odstawieniem anakinry wywołanym objawami infekcji wirusopodobnej.	Stosowanie anakinry u chorych z uMIZS pozwala na uzyskanie szybkiej i skutecznej poprawy zarówno pod względem parametrów klinicznych, jak i laboratoryjnych. Skuteczność tej strategii leczenia związana jest z kluczową rolą IL-1 w przebiegu opisywanej choroby.

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski																																																																																							
	<u>Profil bezpieczeństwa</u> Zdarzenia niepożądane obejmowały 2 epizody niedociśnienia tętniczego i wymiotów z ujemnymi kulturami wirusowymi i bakteryjnymi u jednego pacjenta, u którego stwierdzono dysfunkcję mięśnia sercowego. Leczenie wznowiono po ustąpieniu objawów, bez dalszych powikłań. Wszyscy pacjenci doświadczyli łagodnego rumienia w miejscu wstrzyknięcia.																																																																																								
Miettunen i wsp., 2011 [18]	Jednoramienne, dwuośrodkowe (Szpital Dziecięcy Alberta i Szpital Dziecięcy w Filadelfii) badanie obserwacyjne oparte na analizie dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w latach 2006-2009 (N=12). Obejmowało one osoby ze schorzeniami reumatologicznymi – uMIZS (n=8), chorobą Kawasaki (n=1), zapaleniem naczyń Churga-Straussa (n=1), ostrą gorączką reumatyczną (n=1) oraz zapaleniem naczyń z obecnością przeciwciał anty-ANCA (n=1). Rozpoznanie MAS oparto na połączeniu: wstępnych kryteriów Ravellego dotyczących MAS związanego z sJIA oraz kryteriów HLH-2004 dotyczących dziedzicznego HLH. W momencie wystąpienia pediatrycznego MAS (prMAS), wszyscy pacjenci początkowo otrzymywali GKS (n=12) i inne leki immunosupresyjne [immunoglobulina (n=9), cyklosporyna (n=10), etopozyd (n=2, pojedyncza dawka u każdego z pacjentów) i etanercept (n=1)] z ograniczoną skutecznością. Anakinrę podano w celu lepszej kontroli prMAS. Etanercept i etopozyd zostały odstawione po rozpoczęciu leczenia anakinrą. U wszystkich pozostałych pacjentów anakinrę dodano do wcześniej stosowanej terapii MAS w dawce 2 mg/kg/dobę (maksymalna dawka 100 mg/dobę). Badania laboratoryjne (przed i po podaniu anakinry). Ocenę parametrów laboratoryjnych wykonano zgodnie z kryteriami Ravellego i HLH-2004. Dodatkowo u wybranych pacjentów mierzono CRP. Pacjenci byli obserwowani przez medianę wynoszącą 22 (zakres 2–40) miesiące. Remisja MAS została zdefiniowana wg kryteriów HLH-2004 i obejmowała brak gorączki, splenomegalii, cytopenii (hemoglobina ≥ 90 g/l, trombocyty $\geq 100 \times 10^9/l$, bezwzględna liczba neutrofilii ≥ 500 komórek/ml) lub hipertriglicydemii (> 500 mg/l) i normalizacja rozpuszczalnego CD25 (sCD25), jeśli przeprowadzono test. <u>Skuteczność</u> Wszyscy pacjenci osiągnęli remisję MAS po podaniu anakinry (mediana= 13; zakres 2–19) dni. U 7/12 pacjentów odstawiono GKS przed upływem 6 tygodni leczenia. Spośród wszystkich parametrów laboratoryjnych CRP i ferrytyna najlepiej korelowały z aktywnością MAS. Wszyscy chorzy w remisji MAS podczas końcowej obserwacji wykazywali także doskonałą kontrolę podstawowej choroby reumatycznej.	Odpowiedź kliniczna na leczenie anakinrą była znacząca i szybka (następowała w ciągu kilku dni). Wszyscy pacjenci w pełni, w tym 5, którzy wymagali wcześniej opieki na oddziale intensywnej terapii, osiągnęli remisję MAS oraz doskonałą kontrolę podstawowej choroby reumatycznej. Nie stwierdzono żadnych zdarzeń niepożądanych następujących po podaniu anakinry.																																																																																							
	Tabela 90. Wyniki z zakresu skuteczności anakinry w populacji pacjentów z MAS opornym na leczenie [18].																																																																																								
	<table><tr><th rowspan="2">Pacjent</th><th colspan="2">Ferrytyna [µg/l]</th><th colspan="2">CRP [mg/ml]</th><th rowspan="2">Ustąpienie MAS [dni]</th><th rowspan="2">Odstawienie GKS po zastosowaniu anakinry [dni]</th></tr><tr><th>Przed rozpoczęciem stosowania anakinry</th><th>Po 14 dniach</th><th>Przed rozpoczęciem stosowania anakinry</th><th>Po 5 dniach</th></tr><tr><td>Pacjent 1</td><td>8900</td><td>438</td><td>b.d.</td><td>8,9</td><td>15</td><td>48</td></tr><tr><td>Pacjent 2*</td><td>4787</td><td>201</td><td>121</td><td>8,7</td><td>15</td><td>51</td></tr><tr><td>Pacjent 3*</td><td>2279</td><td>393</td><td>125</td><td>11,8</td><td>12</td><td>5</td></tr><tr><td>Pacjent 4*</td><td>3141</td><td>125</td><td>263</td><td>9,1</td><td>8</td><td>30</td></tr><tr><td>Pacjent 5</td><td>500</td><td>276</td><td>78</td><td>0,1</td><td>19</td><td>35</td></tr><tr><td>Pacjent 6*</td><td>423</td><td>11</td><td>89</td><td>5,8</td><td>7</td><td>48</td></tr><tr><td>Pacjent 7*</td><td>438</td><td>19</td><td>102</td><td>0,3</td><td>17</td><td>105</td></tr><tr><td>Pacjent 8</td><td>758</td><td>260</td><td>131</td><td>6,8</td><td>14</td><td>463</td></tr><tr><td>Pacjent 9*</td><td>1055</td><td>389</td><td>198</td><td>3,5</td><td>15</td><td>Nadal stosowane</td></tr><tr><td>Pacjent 10*</td><td>1285</td><td>31</td><td>169</td><td>7,2</td><td>12</td><td>43</td></tr><tr><td>Pacjent 11</td><td>>10 000</td><td>b.d.</td><td>b.d.</td><td>b.d.</td><td>10</td><td>b.d.</td></tr></table>		Pacjent	Ferrytyna [µg/l]		CRP [mg/ml]		Ustąpienie MAS [dni]	Odstawienie GKS po zastosowaniu anakinry [dni]	Przed rozpoczęciem stosowania anakinry	Po 14 dniach	Przed rozpoczęciem stosowania anakinry	Po 5 dniach	Pacjent 1	8900	438	b.d.	8,9	15	48	Pacjent 2*	4787	201	121	8,7	15	51	Pacjent 3*	2279	393	125	11,8	12	5	Pacjent 4*	3141	125	263	9,1	8	30	Pacjent 5	500	276	78	0,1	19	35	Pacjent 6*	423	11	89	5,8	7	48	Pacjent 7*	438	19	102	0,3	17	105	Pacjent 8	758	260	131	6,8	14	463	Pacjent 9*	1055	389	198	3,5	15	Nadal stosowane	Pacjent 10*	1285	31	169	7,2	12	43	Pacjent 11	>10 000	b.d.	b.d.	b.d.	10
Pacjent	Ferrytyna [µg/l]			CRP [mg/ml]		Ustąpienie MAS [dni]	Odstawienie GKS po zastosowaniu anakinry [dni]																																																																																		
	Przed rozpoczęciem stosowania anakinry	Po 14 dniach	Przed rozpoczęciem stosowania anakinry	Po 5 dniach																																																																																					
Pacjent 1	8900	438	b.d.	8,9	15	48																																																																																			
Pacjent 2*	4787	201	121	8,7	15	51																																																																																			
Pacjent 3*	2279	393	125	11,8	12	5																																																																																			
Pacjent 4*	3141	125	263	9,1	8	30																																																																																			
Pacjent 5	500	276	78	0,1	19	35																																																																																			
Pacjent 6*	423	11	89	5,8	7	48																																																																																			
Pacjent 7*	438	19	102	0,3	17	105																																																																																			
Pacjent 8	758	260	131	6,8	14	463																																																																																			
Pacjent 9*	1055	389	198	3,5	15	Nadal stosowane																																																																																			
Pacjent 10*	1285	31	169	7,2	12	43																																																																																			
Pacjent 11	>10 000	b.d.	b.d.	b.d.	10	b.d.																																																																																			

Referencja	Metodyka badania i wyniki							Wnioski
	Pacjent 12*	>10 000	430	b.d.	b.d.	10	b.d.	
*pacjenci z uMIZS								
Profil bezpieczeństwa Nie zostały zaobserwowane żadne zdarzenia niepożądane następujące po zastosowaniu anakinry.								
uMIZS - pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS, DMARDS i inhibitorami TNF i tocilizumabem lub samym tocilizumabem - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej leki biologiczne (Inhibitory TNF i/lub tocilizumab, z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)								
Klein i wsp. 2019 [19]	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, na podstawie danych z rejestru BiKeR zbieranych prawdopodobnie prospektywnie. W badaniu uczestniczyło 50 pacjentów z uMIZS stosujących anakinrę (brak danych na temat dawkowania), niemal wszyscy leczeni wcześniej DMARDS (w tym 70% stosujących uprzednio MTX) i GKS (78%). Łączna długość okresu obserwacji wynosiła 113,4 pacjento-lata; a 10 chorych (20%) stosowało anakinrę przez co najmniej 4 lata. Jednocześnie z anakinrą 20/50 chorych stosowało NLPZ, 35/50 ogólnoustrojowe steroidy, 29/50 MTX, a 8/50 inne DMARDS. Skuteczność Po 3 miesiącach terapii: - 42% chorych uzyskało minimalną aktywność choroby (MDA) wg JADAS; - 37% uzyskało remisję choroby wg JADAS; - 47% uzyskało nieaktywną chorobę wg kryteriów Wallace; Po 12 miesiącach terapii: - 62% chorych uzyskało minimalną aktywność choroby (MDA) wg JADAS; - 45% uzyskało remisję choroby wg JADAS; - 56% uzyskało nieaktywną chorobę wg kryteriów Wallace; Po 36 miesiącach terapii: - ponad 80% chorych uzyskało minimalną aktywność choroby (MDA) wg JADAS [dane z wykresu]; - ponad 65% uzyskało remisję choroby wg JADAS [dane z wykresu]; - ponad 80% uzyskało nieaktywną chorobę wg kryteriów Wallace [dane z wykresu]. Profil bezpieczeństwa Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna i spójna z ogólnym profilem bezpieczeństwa ocenianego leku w populacji pediatrycznej. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, zaklasyfikowanymi jako ciężkie były hospitalizacje z różnych powodów. Nie zaobserwowano nowych, specyficznych sygnałów związanych z bezpieczeństwem.							Stosowanie anakinry w populacji pacjentów z uMIZS leczonych wcześniej innymi terapiami, w tym DMARDS, wiąże się z wysoką szansą na uzyskanie długofalowej remisji lub minimalnej aktywności choroby. Profil bezpieczeństwa anakinry w populacji pacjentów z uMIZS jest spójny z profilem bezpieczeństwa w populacji ogólnej pacjentów pediatrycznych leczonych anakinrą.
Zeft i wsp., 2009 [20]	Badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, obejmujące pacjentów z uMIZS leczonych w latach 1999-2007 w Salt Lake City, UT; Denver, CO; Missoula, MT (N=33). Przed rozpoczęciem terapii biologicznej chorzy przyjmowali GKS, DMARDS i/lub anty-TNF. Skuteczność 26/28 (93%) pacjentów zgłaszało mniejsze zmęczenie lub poprawę samopoczucia po rozpoczęciu przyjmowania anakinry, podczas gdy u 4 pacjentów informacje te nie były dostępne. Na początku leczenia anakinrą gorączka i wysypka występowały u 7 pacjentów, przy czym gorączka ustąpiła we wszystkich przypadkach, w początkowym okresie leczenia. Wysypka ustąpiła po rozpoczęciu leczenia u 6 chorych, a w 1 przypadku							Leczenie anakinrą wiązało się z krótkoterminową poprawą parametrów laboratoryjnych, jak również obniżeniem liczby zajętych dużych stawów, przy czym wyższe dawki anakinry mogą być bardziej skuteczne

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski																																				
	po zwiększeniu dawki do 1 mg/kg/dobę (z 0,5 mg, wyjściowo), W 1 przypadku nastąpił nawrót wysypki 4 miesiące po rozpoczęciu anakinry (1,1 mg/kg). Leczenie anakinrą po 1-2 i 3-4 miesiącach wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem średniej dawki GKS i spadkiem ESR, jak również ze wzrostem stężenia hemoglobiny i albuminy w surowicy (p<0,02). Po 1-2 miesiącach występowało zmniejszenie liczby trombocytów (p=0,039). Po 3-4 miesiącach nastąpiło znaczące obniżenie liczby zajętych dużych (ale nie małych i ogółem) stawów (p=0,035). U pacjentów leczonych anakinrą w wysokich dawkach zaobserwowano większy spadek ESR (1-2 miesięcy), niż w przypadku grupy przyjmującej niskie dawki preparatu. Wśród chorych, którzy rozpoczęli terapię anakinrą we wcześniejszym etapie choroby odnotowano bardziej znaczące zwiększenie stężenia albuminy we krwi (po 1–2 miesiącach, p=0,046). Różnice w zmianach wartości parametrów laboratoryjnych i liczby zajętych stawów między pacjentami zdiagnozowanymi w młodszym i starszym wieku nie były istotne statystycznie. U 8 pacjentów nie uzyskano wystarczającej kontroli zapalenia stawów w wyniku terapii anakinrą. U 2 pacjentów pomimo 5 miesięcy terapii anakinrą nastąpiło pogorszenie zapalenia stawów. Tabela 91. Charakterystyka parametrów klinicznych i laboratoryjnych pacjentów przed i czasie terapii anakinrą w badaniu Zeft i wsp., 2009 [20]. <table><tr><th>Cecha/parametr</th><th>Przed podaniem anakinry (wartości wyjściowe)</th><th>1-2 miesiące terapii anakinrą, wartość p (dla porównania względem wartości wyjściowych)</th><th>3-4 miesiące terapii anakinrą, wartość p (dla porównania względem wartości wyjściowych)</th></tr><tr><td>Średnia dawka GKS (ekwiwalent dawki prednizonu), (SD) [mg/kg/dobę]</td><td>0,40 (0,39)</td><td>0,17 (0,22), p=0,007</td><td>0,13 (0,18), p=0,009</td></tr><tr><td>ESR, średnia (SD) [mm/godz.]</td><td>56 (24)</td><td>21 (20), p<0,001</td><td>26 (24), p<0,001</td></tr><tr><td>Liczba trombocytów, średnia (SD) [10³/μl]</td><td>489 (192)</td><td>390 (141), p=0,039</td><td>379 (161), p=0,053</td></tr><tr><td>Poziom hemoglobiny, średnia (SD) [g/dl]</td><td>10,8 (1,9)</td><td>12,3 (1,7), p=0,008</td><td>12,4 (2,0), p=0,014</td></tr><tr><td>Poziom albuminy, średnia (SD) [g/dl]</td><td>3,7 (0,4)</td><td>4,2 (0,4), p=0,001</td><td>4,2 (0,4), p=0,004</td></tr><tr><td>Liczba zajętych dużych stawów, średnia (SD)</td><td>4,3 (2,9)</td><td>2,8 (3,6), p=0,087</td><td>2,1 (2,4), p=0,035</td></tr><tr><td>Liczba zajętych małych stawów, średnia (SD)</td><td>5,0 (8,0)</td><td>3,2 (6,1), p=0,348</td><td>2,4 (4,9), p=0,259</td></tr><tr><td>Całkowita liczba zajętych stawów, średnia (SD)</td><td>9,3 (9,5)</td><td>6,0 (9,2), p=0,189</td><td>4,5 (6,8), p=0,109</td></tr></table> <u>Profil bezpieczeństwa</u> U jednego pacjenta rozwinęło się MAS podczas otrzymywania anakinry w dawce 1,1 mg/kg/dobę. Wystąpiła u niego również neutropenia (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochnonnych 1,8x 10³/l). Nie były to jednak zdarzenia prowadzące do przerwania terapii anakinrą, a bezwzględna liczba granulocytów obojętnochnonnych wahała się, z wartościami nie mniejszymi niż 0,9 x10³/l. U innego pacjenta rozwinęła się infekcja wirusem Epsteina Barra (EBV) bez hemofagocytozy szpiku kostnego, będąca powodem przerwania terapii anakinrą. Przyjmował on wysoką dawkę anakinry (9,1 mg/kg/dobę), metotreksat, niską dawkę prednizonu, oraz metyloprednizolon przed rozwinieniem EBV. Ponad połowa pacjentów (17/32) zgłaszała zlokalizowany ból lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia. U 7 pacjentów ustępował on wraz z czasem terapii, podczas gdy u pozostałych 7 przyczyniło się do dobrowolnego przerwania stosowania anakinry. U jednego pacjenta w miejscu wstrzyknięcia rozwinęły się sterylne ropnie. W tej serii pacjentów nie stwierdzono jednak innych poważnych infekcji ani zdarzeń niepożądanych. Przemijające pokrzywki w ciągu tygodni leczenia wystąpiły u 2 pacjentów.	Cecha/parametr	Przed podaniem anakinry (wartości wyjściowe)	1-2 miesiące terapii anakinrą, wartość p (dla porównania względem wartości wyjściowych)	3-4 miesiące terapii anakinrą, wartość p (dla porównania względem wartości wyjściowych)	Średnia dawka GKS (ekwiwalent dawki prednizonu), (SD) [mg/kg/dobę]	0,40 (0,39)	0,17 (0,22), p=0,007	0,13 (0,18), p=0,009	ESR, średnia (SD) [mm/godz.]	56 (24)	21 (20), p<0,001	26 (24), p<0,001	Liczba trombocytów, średnia (SD) [10 ³ /μl]	489 (192)	390 (141), p=0,039	379 (161), p=0,053	Poziom hemoglobiny, średnia (SD) [g/dl]	10,8 (1,9)	12,3 (1,7), p=0,008	12,4 (2,0), p=0,014	Poziom albuminy, średnia (SD) [g/dl]	3,7 (0,4)	4,2 (0,4), p=0,001	4,2 (0,4), p=0,004	Liczba zajętych dużych stawów, średnia (SD)	4,3 (2,9)	2,8 (3,6), p=0,087	2,1 (2,4), p=0,035	Liczba zajętych małych stawów, średnia (SD)	5,0 (8,0)	3,2 (6,1), p=0,348	2,4 (4,9), p=0,259	Całkowita liczba zajętych stawów, średnia (SD)	9,3 (9,5)	6,0 (9,2), p=0,189	4,5 (6,8), p=0,109	w leczeniu ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej u pacjentów z uMIZS. U części pacjentów podczas leczenia występowały epizody aktywnego zapalenia stawów. Pośród zdarzeń niepożądanych najczęściej występowały reakcje i ból w miejscu wstrzyknięcia.
Cecha/parametr	Przed podaniem anakinry (wartości wyjściowe)	1-2 miesiące terapii anakinrą, wartość p (dla porównania względem wartości wyjściowych)	3-4 miesiące terapii anakinrą, wartość p (dla porównania względem wartości wyjściowych)																																			
Średnia dawka GKS (ekwiwalent dawki prednizonu), (SD) [mg/kg/dobę]	0,40 (0,39)	0,17 (0,22), p=0,007	0,13 (0,18), p=0,009																																			
ESR, średnia (SD) [mm/godz.]	56 (24)	21 (20), p<0,001	26 (24), p<0,001																																			
Liczba trombocytów, średnia (SD) [10 ³ /μl]	489 (192)	390 (141), p=0,039	379 (161), p=0,053																																			
Poziom hemoglobiny, średnia (SD) [g/dl]	10,8 (1,9)	12,3 (1,7), p=0,008	12,4 (2,0), p=0,014																																			
Poziom albuminy, średnia (SD) [g/dl]	3,7 (0,4)	4,2 (0,4), p=0,001	4,2 (0,4), p=0,004																																			
Liczba zajętych dużych stawów, średnia (SD)	4,3 (2,9)	2,8 (3,6), p=0,087	2,1 (2,4), p=0,035																																			
Liczba zajętych małych stawów, średnia (SD)	5,0 (8,0)	3,2 (6,1), p=0,348	2,4 (4,9), p=0,259																																			
Całkowita liczba zajętych stawów, średnia (SD)	9,3 (9,5)	6,0 (9,2), p=0,189	4,5 (6,8), p=0,109																																			

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski	
Ohlsson i wsp. 2008 [21]	Jednoramienne, obserwacyjne, wieloośrodkowe, retrospektywne badanie, w którym uwzględniono 7 pacjentów z aktywnym uMIZS pomimo stosowania GKS (100%) i DMARDs (MTX: 85,7%) oraz anty-TNF (57%). Anakinra stosowana była w dawce 1 mg/kg/dobę u 4 pacjentów a u 2 pozostałych w dawce 2 mg/kg/dobę. Jednocześnie chorzy mogli stosować GKS. Okres leczenia i obserwacji wynosił do 2,3 lat; mediana 1 rok. <u>Skuteczność:</u> Sześciu pacjentów (85,7%) uzyskało doskonałą odpowiedź na leczenie anakinrą z wyleczeniem zarówno objawów systemowych jak i stawowych. Pięciu pacjentów uzyskało remisję choroby w czasie stosowanie anakinry w dawce 1 mg / kg, a jeden w dawce 2 mg / kg. U jednego pacjenta (14,3%) nadal utrzymywała się aktywność choroby, pomimo przyjmowania anakinry w dawce 2 mg/kg/dobę. Markery laboratoryjne stanu zapalnego również szybko unormowały się u sześciu pacjentów (poniższa tabela). Komponenty <i>Core Set Criteria</i> wykorzystanie do oceny przebiegu choroby, uległy znacznej poprawie po rozpoczęciu terapii anakinrą u sześciu pacjentów. Dodatkowo u tych chorych możliwe było obniżenie dawki prednizolonu do mediany wynoszącej 0,75 mg/kg/dobę po 1 miesiącu od rozpoczęcia terapii i 0 mg/kg/ po 6 miesiącach terapii. U jednego pacjenta w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą występowały objawy zespołu aktywacji makrofagów w z wysiękiem osierdziowym i powiększeniem wątroby i śledziony, utrzymujące się pomimo terapii immunoglobuliną i cyklosporyną. Objawy te uległy dużej poprawie w wyniku stosowania anakinry; po 1 miesiącu terapii wszystkie objawy ustąpiły a wyniki badań laboratoryjnych powróciły do normy. U pacjenta, u którego nie odnotowano odpowiedzi na terapię anakinrą utrzymywały się objawy zapalenia stawów pomimo zwiększenia dawki do 2 mg/kg/dobę a markery stanu zapalnego były nadal podwyższone, nie zaobserwowano objawów takich jak wysypka, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych jak i również innych, pozastawowych objawów choroby. Tabela 92. Kliniczne i laboratoryjne parametry oceny skuteczności terapii przed i w czasie stosowania anakinry w populacji pacjentów z uMIZS [21].	Zastosowanie anakinry w populacji pacjentów z uMIZS opornym na leczenia GKS i DMARDs prowadzi do szybkiego wystąpienia remisji choroby (u 87% chorych) – poprawy objawów zarówno ogólnoustrojowych jak i stawowych jak również znacznej redukcji stosowanej dawki GKS. Pomimo ryzyka wystąpienia infekcji czy reakcji w miejscu podania, większość pacjentów kontynuowała terapię.	

Referencja	Metodyka badania i wyniki						Wnioski
	Ogólna ocena stanu zdrowia wg lekarza (VAS)	4 (2-9)	2 (0-5)	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-6)	
	Dawka prednizolonu [mg/kg]	1 (0,4-2)	0,75 (0,2-1)	0,4 (0-0,1)	0 (0-0,25)	0 (0-0,25)	
	<u>Profil bezpieczeństwa</u> U jednego pacjenta rozwinęło się zapalenie żołądka i jelit z niewydolnością przednerkową wymagające wsparcia inotropowego, 1 miesiąc po rozpoczęciu stosowania anakinry. U jednej u pacjentki wystąpił przewlekły kaszel ze szmerami 1 rok po rozpoczęciu stosowania anakinry. Biopsja płuc wykazała ustąpienie zmian zapalnych wtórnych do infekcji adenowirusem. U pacjentki tej rozwinęło się także związane z ospą wietrzną zapalenie płuc wymagające przyjęcia do szpitala 2 lata po rozpoczęciu leczenia anakinrą. U trzech pacjentów wystąpił świąd i / lub rumień w miejscu wstrzyknięcia, u jednego pacjenta z silnym bólem w okolicy wstrzyknięcia, prowadzącym do przerwania terapii anakinrą po 3 miesiącach. U pacjenta tego, po zaprzestaniu stosowania anakinry nastąpił nawrót choroby z cechami zarówno ogólnoustrojowymi jak i stawowymi, wymagający stosowania pulsacyjnego metyloprednizolonu. Ogółem, pomimo wystąpienia 3 ciężkich zdarzeń niepożądanych, terapia anakinrą była kontynuowana u tych pacjentów.						
Gomes i wsp. 2011 [22]	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, prawdopodobnie prospektywne, obejmujące pacjentów z uMIZS (N=20) obserwowanych przed rozpoczęciem leczenia anakinrą (2 mg/kg/dobę) oraz kontrolowanych po 3, 6 i 12 miesiącach terapii analizowaną interwencją. 19/20 chorych przyjmowało wcześniej prednizolon, 18/20 MTX, a 12/20 stosowało terapię anty-TNF. Mediana czasu terapii anakinrą wynosiła 14 miesięcy (zakres: 0,5-53 miesięcy). <u>Skuteczność</u> Odpowiedź na poziomie ACRPedi50 uzyskana została u 10/20 chorych, z których 7 nadal przyjmowało anakinrę (1 z nich nie zakończył 12 miesięcy leczenia). Obniżenie dawki GKS możliwe było u 14/20 osób, ale stosowanie anakinry w monoterapii możliwe było jedynie u 1 z nich. 5/20 pacjentów wykazało odpowiedź częściową. 5/20 chorych pierwotnie nie odpowiedziało na leczenie, a u 3/20 osób wystąpił wtórny brak odpowiedzi. Mediana czasu do zaobserwowania wtórnego braku odpowiedzi wynosiła 11 miesięcy (zakres 6-13 miesięcy). <u>Profil bezpieczeństwa</u> Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia (n=13). Ponadto, chorzy zgłaszali ból w miejscu podania (n=2) oraz infekcje (n=2), które u 1 pacjenta były powodem przerwania leczenia.						Terapia anakinrą była skuteczna u 50% badanych i charakteryzowała się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Obserwowano jednak także przypadki wtórnego braku odpowiedzi na leczenie.
Atemnkeng i wsp. 2020 [24]	Badanie, obserwacyjne, kohortowe, na podstawie danych z rejestru BiKeR zbieranych prospektywnie. W badaniu uczestniczyło 51 pacjentów z uMIZS stosujących anakinrę (brak danych na temat dawkowania).. Łączna długość okresu obserwacji wynosiła 117,96 pacjento-lata. Ogółem jednocześnie z anakinrą 20/51 chorych stosowało NLPZ, 26/51 ogólnoustrojowe steroidy, 21/51 MTX, a 8/51 inne DMARDs. Pacjenci byli podzieleni na 2 kohorty: pierwsza, co do zasady nie leczona wcześniej DMARDs, GKS i lekami biologicznymi, przyjmująca wcześniej tylko co najwyżej NSAIDs (N=11) oraz druga leczona wcześniej DMARDs, GKS i lekami biologicznymi (N=40). Obie grupy zostały poddane terapii anakinrą, dla pierwszej kohorty był to co do zasady lek pierwszego wyboru, dla drugiej kohorty lek drugiej linii leczenia. W kohorcie 2 97,5% pacjentów stosowało wcześniej GKS, 87,5% DMARD (MTX) a 77,5% leki biologiczne. Kohorta 1 pacjentów nie odpowiada kryteriom włączenia do analizy klinicznej, z uwagi na wcześniej stosowane terapie.						Wyniki potwierdziły korzystny profil bezpieczeństwa anakinry oraz jej skuteczność jako leku terapii pierwszego lub drugiego wyboru u pacjentów z uMIZS. Szybka odpowiedź na leczenie anakinrą była obserwowana

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
	<u>Skuteczność</u> Po 3 miesiącach terapii – dane dla obu kohort: - 42% chorych uzyskało minimalną aktywność choroby (MDA) wg JADAS; - 37% uzyskało remisję choroby wg JADAS; - 57% uzyskało nieaktywną chorobę wg ACR; - znacząca poprawa klinicznych parametrów względem wartości wyjściowych, CRP ($p=0,004$; $p=0,003$) i ESR ($p=0,006$; $p=0,02$) odpowiednio w 1. i 2. grupie pacjentów; Po roku terapii – dane dla obu kohort: - 62% chorych uzyskało minimalną aktywność choroby (MDA) wg JADAS; - 45% uzyskało remisję choroby wg JADAS; - 65% uzyskało nieaktywną chorobę wg kryteriów ACR; Po 18 miesiącach terapii: - 50% chorych z 1. kohorty i 60% z 2. kohorty uzyskało minimalną aktywność choroby (MDA) wg JADAS; - 25% chorych z 1. kohorty i 46,7% z 2. kohorty uzyskało remisję choroby wg JADAS; - powyżej 70% ogółu chorych uzyskało nieaktywną chorobę wg ACR (różnice między grupami nie były znaczące); Podczas ostatniej oceny parametrów (po 24 miesiącach): - 66,7% chorych z 1. kohorty i 60% z 2. kohorty uzyskało minimalną aktywność choroby (MDA) wg JADAS; - 50% chorych z 1. kohorty i 45% z 2. kohorty uzyskało remisję choroby wg JADAS; - 50% chorych z 1. kohorty i 70% z 2. kohorty uzyskało nieaktywną chorobę wg kryteriów ACR. Pacjenci z obu grup wykazali znaczącą poprawę wg oceny JADAS-10. Średni JADAS-10 poprawił się z 13,4 (1. kohorta) i 11,4 (2.kohorta) do odpowiednio 0,3 i 1,1 ($p=0,02$ i $0,0014$). Poprawa statusu funkcjonalnej niepełnosprawności ocenianej za pomocą CHAQ-DI była obserwowalna w obu kohortach (z 1,3+-1 i 0,8+-1 do 0,6+-0,9 i 0,4+-0,8 w 1. i 2. kohorcie odpowiednio), ale bez znaczącej różnicy pomiędzy grupami. <u>Profil bezpieczeństwa</u> Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna i spójna z ogólnym profilem bezpieczeństwa ocenianego leku w populacji pediatrycznej. Ogółem zaobserwowano 53 zdarzenie niepożądane (45/100 pacjento-lat, w tym 17 zdarzeń w kohorcie 1. I 36 zdarzeń w kohorcie 2.), spośród których 13 zaklasyfikowano jako ciężkie (11/100 pacjento-lat, w tym 3 tego typu zdarzenia w kohorcie 1. I 10 w kohorcie 2.). W czasie terapii anakinrą i 90 dni po ostatniej dawce leku odnotowano 41 zdarzeń niepożądanych. Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje i zakażenia pasożytnicze ($N=22$, w tym 16 w kohorcie 2.). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, zaklasyfikowanymi jako ciężkie były gorączka i nawrót choroby. <u>Przerwanie leczenia</u> 29 pacjentów (60,7%) przerwało leczenie anakinrą, 9 pacjentów (81%) z 1. kohorty i 20 pacjentów (50%) z 2. kohorty. Głównymi powodami przerwania były remisja choroby u 5 (45,5%) i 7 (17,5%) pacjentów odpowiednio w 1. i 2. grupie oraz nieefektywność leczenia u 3 (27,3%) i 12 (30%) pacjentów w 1. i 2. grupie.	już w ciągu 3 miesięcy.
Lainka i wsp. 2021 [25]	Badanie obserwacyjne, na podstawie danych z rejestru AID (zbieranych w latach 2009 - 2017), retrospektywne. W badaniu uczestniczyło 111 pacjentów (57 chłopców, 54 dziewczynek) z uMIZS stosujących anakinrę (84 pacjentów; mediana wieku w momencie diagnozy 5,5 lat, zakres 0,5-17,5) i/lub kanakinumab (27 pacjentów; mediana wieku w momencie diagnozy 7,4 lat, zakres 1,8-17,3) (brak danych na temat dawkowania). Mediana wieku dla rozpoczęcia leczenia anakinrą to 6,8 lat (zakres 0,6 – 19,1), a dla kanakinumabu 8,7 lat (zakres 2,2-19,1). Czas	Obserwowana zadawalająca odpowiedź kliniczna na leczenie kanakinrą i/lub kanakinumabem. Oba leki

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski					
	trwania leczenia anakinrą był dłuższy niż dla kanakinumabu (34 miesiące, zakres 6-116 vs 16 miesięcy, zakres 4-58). Przed rozpoczęciem terapii anakinrą i/lub kanakinumabem, 74% pacjentów leczonych było DMARDs, 57% lekami biologicznymi, 78% NSAIDs i 86% kortykosteroidami. Podczas leczenia anakinrą/kanakinumabem inna terapia biologiczna została zawieszona (tylko 1 pacjent leczony równolegle etanerceptem). Wskaźnik terapii DMARD mógł być obniżony do 58%, NSAIDs do 64% i kortykosteroidów do 70%. Anakinra i kanakinumab były stosowane w monoterapii u odpowiednio 2/84 (2%) i 7/27 (26%) dzieci. Po zaprzestaniu leczenia anakinrą/kanakinumabem, brak farmakologicznego leczenia stwierdzono u 6/51 (12%) i 1/8 (12,5%) pacjentów osiągających remisję kliniczną po odstawieniu leków. Przejście z leczenia anakinrą na kanakinumab (n=18) było dobrze tolerowane. 10 z tych pacjentów przeszło na terapię kanakinumabem z powodu włączenia do klinicznego badania Novartis. <u>Skuteczność</u> - podczas leczenia anakinrą/kanakinumabem zmniejszenie lub ustąpienie objawów osiągnęło odpowiednio 80/26 dzieci; - zapalenie stawów (anakinra/kanakinumab: 37/11, 46%/41%) utrzymywało się głównie w przebiegu wielostawowym (25 z 41/7 z 13, 68%/63%); - brak symptomów u 23 pacjentów (23%/19% odpowiednio w przypadku stosowania anakinry/kanakinumabu); - po rozpoczęciu terapii parametry zapalne obniżyły się niezależnie od przebiegu choroby; - 23/109 (21%) pacjentów (anakinra 16/83, kanakinumab 7/26) wykazało znormalizowanie poziomu CRP podczas terapii; - parametry zapalne były wyższe przed i w trakcie terapii w przypadku anakinry niż kanakinumabu; - u 75/111 pacjentów można zastosować było kryteria Wallace; - nieaktywną chorobę wg kryteriów Wallace (tj. brak zapalenia stawów, brak gorączki, brak wysypki, brak zapalenia błon surowiczych, splenomegalii, limfadenopatii, zapalenia błony naczyniowej oka, normalizacja ESR i CRP, brak aktywności choroby w ocenie lekarza) można było określić u 28/55 (51%) dzieci leczonych anakinrą i 17/20 (85%) leczonych kanakinumabem w ciągu 12 miesięcy; - okres czasu do pierwszej udokumentowanej nieaktywnej choroby wynosił 89 dni (zakres 7-260) dla anakinry i 56 dni (zakres 2-217) dla kanakinumabu; - podczas terapii 13/55 (24%) pacjentów leczonych anakinrą i 7/20 (35%) leczonych kanakinumabem osiągnęło stan remisji po odstawieniu leków na przynajmniej 6 miesięcy; nieaktywność choroby i remisja po odstawieniu leków były częściej obserwowane w przebiegu policyklicznym; Odpowiedź kliniczna na leczenie oceniano ponadto w 3 kategoriach: - dobra odpowiedź – definiowana w przypadku, gdy objawy aktywnej choroby ustąpiły (tj. gorączka wysypka, adenopatii, splenomegalia, zapalenie błon surowiczych, zapalenie stawów) a markery stanu zapalnego (CRP i ESR) uległy poprawie o co najmniej 50%, a odpowiedź utrzymywała się przez co najmniej miesiąc; - przejściowa odpowiedź – sytuacja, w której początkowo uzyskano dobrą odpowiedź przez co najmniej 2 miesiące ale następnie nastąpił nawrót objawów stanu zapalnego; - słaba odpowiedź – utrzymujące się objawy kliniczne lub brak redukcji poziomu markerów stanu zapalnego. Brak odpowiedzi stwierdzano w całym okresie obserwacji i definiowano jako słabą odpowiedź, u pacjentów którzy zostali przestawieni z inhibitora IL-1 na inną terapię. - dobra odpowiedź kliniczna wystąpiła u 68% leczonych anakinrą (54/80) i 74% kanakinumabem (20/27), natomiast zła u 27% (22/80) i 11% (3/27) odpowiednio; 9 pacjentów ze słabą odpowiedzią miało przebieg policykliczny, 2 monocykliczny, a 14 przebieg wielostawowy; przebieg wielostawowy występował jako negatywny predyktor dla klinicznej odpowiedzi, podczas terapii częściej w tym przebiegu notowano uporczywe zapalenie stanów i złą odpowiedź kliniczną; brak odpowiedzi notowano u 19% (16/84) pacjentów leczonych anakinrą i 4% (1/27) leczonym kanakinumabem, z powodu które zmieniono leczenie. Odsetek pacjentów stosujących jednocześnie inne leki przed, w trakcie i po terapii anakinrą przedstawiono w poniższej tabeli.	były dobrze tolerowane, wykazały akceptowany poziom bezpieczeństwa i skuteczności w klinicznym środowisku.					
<table><tr><th>Stosowana terapia</th><th>Przed zastsoowaniem anakinry</th><th>W czasie terapii anakinrą</th><th>Po terapii anakinrą</th></tr></table>				Stosowana terapia	Przed zastsoowaniem anakinry	W czasie terapii anakinrą	Po terapii anakinrą
Stosowana terapia	Przed zastsoowaniem anakinry	W czasie terapii anakinrą	Po terapii anakinrą				

Referencja	Metodyka badania i wyniki				Wnioski
	DMARDs, n (%)	51/62 (82%)	58/84 (69%)	30/51 (59%)	
	Leki biologiczne, n (%)	31/62 (50%)	1/84 (1%)	34/51 (67%)	
	NSAIDs, n (%)	50/62 (81%)	58/84 (69%)	25/51 (61%)	
	GKS, n (%)	53/62 (85%)	64/84 (76%)	31/51 (61%)	
	W trakcie stosowania anakinry zaobserwowano obniżenie odsetka pacjentów stosujących jednocześnie GKS, NSAIDs i DMARDs.				
Profil bezpieczeństwa					
- zdarzenia niepożądane przeanalizowano dla 106 pacjentów poddanych łącznie 228 latom ekspozycji na anakinrę i 56,4 dla kanakinumabu; 45 zdarzeń niepożądanych (19,7 zdarzeń/100 lat ekspozycji na anakinrę, 95% CI: 14,4-26,4) raportowano u 43/78 (55%) pacjentów, w tym infekcje, podniesione poziomy transaminazy (przynajmniej dwukrotny wzrost), neutropenia, bóle głowy, trypanofobia i reakcje lokalne; 15 zdarzeń niepożądanych (26,6 zdarzeń/100 lat ekspozycji na kanakinumab, 95% CI: 14,9-43,9) były zgłoszone u 15/26 (5*) pacjentów, w tym infekcje, podniesione transaminazy i bóle głowy; - nie odnotowano MAS, amyloidozy ani zgonu; - u 4/84 (5%) pacjentów zdarzenia niepożądane były reakcją na zaprzestanie podawania anakinry: WHO toksyczność II i III, n=2, trypanofobia n=2; - terapia kanakinumabem nie była zakończona z powodu zdarzeń niepożądanych.					
Przerwanie leczenia					
- 59/111 (53%) pacjentów przerwało leczenie (dla anakinry 51/84 61%, dla kanakinumabu 8/27 30%); powodami przerwania terapii anakinrą: brak odpowiedzi (16/51), dobra kliniczna odpowiedź (15/51), przejście na leczenie kanakinumabem w ramach badań klinicznych Novartis (10/51), krótki czas leczenia na żądanie (3/51), zdarzenia niepożądane (2/51), trypanofobia (2/51) lub nieznany powód (3/51); powody dla przerwania terapii kanakinumabem: ostre zaostrzenie choroby (4/8), dobra odpowiedź (2/8), chroniczne upośledzenie (1/8) lub brak odpowiedzi (1/8).					
uMIZS i AOSD					
Lequerre i wsp. 2008 [29]	Badanie obserwacyjne, jednoramienne, retrospektywne, przeprowadzona na terenie Francji w populacji pacjentów uMIZS lub AOSD, którzy rozpoczęli terapię anakinrą z powodu aktywności choroby pomimo stosowania GKS (średnia dawka prednizo[lo]nu w populacji uMIZS: 0,50 [SD=0,32] mg/kg i 26,8 [SD=20,1] mg w populacji z AOSD; wszyscy pacjenci byli zależni od GKS) i nieskuteczności lub braku wystarczającej skuteczności pomimo stosowania DMARDs (34/35 chorych; co najmniej MTX; u 29 pacjentów stosowanie DMARDs było nieskuteczne, u 3 wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z wątrobą a u 5 pacjentów kardiologiczne zdarzenia niepożądane). Ponadto 24/35 pacjentów stosowało wcześniej anty-TNFα, z niepowodzeniem.				Anakinra była skuteczna u większości pacjentów z AOSD pacjentów, ale mniej niż połowa chorych z uMIZS osiągnęła znaczącą i trwałą poprawę.
	Dane dotyczące przebiegu choroby przed rozpoczęciem terapii anakinrą zbierano retrospektywnie. Po rozpoczęciu terapii anakinrą (uMIZS: dawka 1-2 mg/kg/dobę, max. 100 mg/dobę; AOSD: 100 mg/dobę), dane zbierano po 3, 6 oraz w ostatnim dostępnym okresie obserwacji.				
	Średnia długość okresu obserwacji/leczenia anakinrą wynosiła 14,7 miesiąca w subpopulacji z uMIZS i 14,3 miesiąca w subpopulacji z AOSD.				
	Odpowiedź na leczenie definiowano jak ustąpienie objawów systemowych i poprawę zgodnie z ACR20 w przypadku pacjentów z AOSD.				
	Odpowiedź na leczenie w przypadku pacjentów z uMIZS definiowano jako ustąpienie objawów systemowych i poprawę zgodnie z kluczowymi kryteriami Gianniniego ACTpedi 30, 50 lub 70.				
	Częściową odpowiedź na leczenie uznawano, jeżeli poprawa ACR lub ACRpedi wynosiła <50%, a całkowita odpowiedź w przypadku poprawy ACR lub ACRpedi o ≥50%.				
	Wśród pacjentów uMIZS, 2 miało aktywne cechy ogólnoustrojowe bez lub z kilkoma zajętymi stawami, 10 miało przewlekłe objawy stawowe z zaostrzeniami objawów układowych, a 8 poważne zajęcia stawów. Spośród chorych z AOSD, 10 miało przewlekłą postać stawową z układowymi				

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
	zaostrenziami, 3 miało postać układową, a 2 pacjentów jedynie aktywne objawy stawowe. Pięciu z uMIZS i 11 pacjentom z AOSD podano anakinrę w skojarzeniu z MTX (n = 14) lub innym DMARD (n = 2). Wyniki w badaniu przedstawiono w populacji ITT, a porównanie wyników sprzed i po leczeniu anakinrą porównywano z zastosowaniem dwukierunkowego testu t lub testu dopasowania par Wilcoxa dla danych nieparametrycznych. <u>Skuteczność:</u> Subpopulacja z uMIZS Stosowanie anakinry rozpoczynano od dawek 1–2 mg / kg / dobę (maksymalnie 100 mg / dobę). Po drugim miesiącu, tylko jeden z pięciu pacjentów SoJIA, którzy otrzymywali anakinrę w dawce 1 mg / kg wykazał znaczną poprawę; wyższą dawkę tj. 2 mg / kg/dobę (maksymalnie 100 mg) podawano pozostałym czterem pacjentom. U jednego dorosłego pacjenta z uMIZS dawkę anakinry zwiększono do 100 mg/2x dobę. Spośród 20 pacjentów z uMIZS u 15 początkowo odnotowano pewną poprawę w wyniku stosowania anakinry. Objawy kliniczne choroby, w tym gorączka i wysypka, ustąpiły w 14 przypadkach w ciągu pierwszych 3 miesięcy. Jednak odsetek pacjentów który osiągnął poprawę o 30, 50 i 70%, zgodnie z podstawowymi kryteriami ACRpedi wynosiła odpowiednio 55%, 30% i 0% po 3 miesiącach oraz kolejno 50%, 25% i 10% po 6 miesiącach i 45%, 20% i 10% w ostatnim okresie obserwacji (12 do 27 miesięcy od rozpoczęcia leczenia anakinrą). Dawka GKS została zmniejszona o 15% do 78% po 6 miesiącach w stosunku do poziomu wyjściowego u dziewięciu pacjentów. Poziom ferrytyny w surowicy oraz procent glikozylowanej ferrytyny u sześciu pacjentów z uMIZS został udokumentowany w dniu 1 i podczas okresu obserwacji. Na początku leczenia wszyscy pacjenci, u których dokonano pomiarów mieli wysoki poziom ferrytyny w surowicy, 5 pacjentów miało niski procent glikozylowanej ferrytyny (0 do 20%, n>25), a jeden pacjent wykazał aktywne cechy ogólnoustrojowej choroby pomimo prawidłowego odsetka glikozylowanej ferrytyny. Wartości ferrytyny w surowicy u leczonych anakinrą pacjentów obniżyły się we wszystkich przypadkach. Procent glikozylowanej ferrytyny wzrósł u pięciu pacjentów, którzy początkowo mieli niskie wartości i znormalizował się u czterech z nich pomiędzy 3 i 6 miesięcy leczenia. Spośród 5 pacjentów stosujących wyjściowo MTX z anakinrą, 2 nadal kontynuowało leczenie MTX; jeden pacjent z tej grupy uzyskał trwałą poprawę objawów choroby. <u>Subpopulacja z AOSD</u> Anakinrę stosowano w dawce 100 mg/dobę. Ogólnie u 11 z 15 pacjentów z AoSD (73%) nastąpiła szybka i radykalna poprawa wszystkich markerów choroby, pomimo jej ciężkiego nasilenia i pacjenci ci nadal byli leczeni anakinrą na ostatniej odnotowanej wizycie w grudniu 2006 r. (okres obserwacji u tych pacjentów wynosił 11-27 miesięcy). Wszystkie kliniczne i biologiczne markery u 9 z 15 (60%) pacjentów poprawiły się o co najmniej 50% po 6 miesiącach terapii. Odpowiedź na leczenie uzyskało 11 pacjentów: 9 z 11 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź po 3 miesiącach; 10 z 11 pacjentów po 6 miesiącach; i 9 z 11 pacjentów w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji. Dwóch pacjentów uzyskało częściową odpowiedź (gorączka lub podwyższone ESR lub CRP) w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji. U 2 z 11 pacjentów, którzy zareagowali na leczenie możliwe było zakończenie stosowania GKS a dawka GKS została obniżona o 45% do 95% w stosunku do wartości wyjściowej u 8 pacjentów. Spośród 12 pacjentów stosujących wyjściowo DMARD z anakinrą, 7 nadal kontynuowało leczenie DMARD; z grupy tej 9 uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, a 1 pacjent częściową odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach, 8 z nich utrzymało całkowitą odpowiedź do ostatniego okresu obserwacji a 2 – częściową odpowiedź. <u>Ogólna skuteczność w populacji z uMIZS i AOSD</u> Stosowanie anakinry wiązało się z poprawą większości objawów chorobowych w ostatnim okresie obserwacji (średnio 16 miesięcy). Nie zaobserwowano żadnych oczywistych rozbieżności między zmianami w kilku markerach chorobowych u pacjentów z uMIZS lub AOSD. Odpowiedź na leczenie anakinrą u pacjentów z uMIZS nie wydaje się korelować z jakimikolwiek cechami wyjściowymi; na przykład wiekiem, w którym rozpoczęto leczenie anakinrą, czasem trwania choroby czy aktywnością cech ogólnoustrojowych choroby.	

Referencja	Metodyka badania i wyniki							Wnioski
	Tabela 93. Odpowiedź na leczenie (CR- całkowita odpowiadź; PR – częściowa odpowiedź; NR – brak odpowiedzi), długość okresu terapii anakinrą, w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD [29].							
	Pacjent	Główne objawy choroby w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą	Wcześniejsze terapie (DMARDs)	Stosowana dawka prednizonu [mg/kg/dobę]	Stosowane jednocześnie DMARDs	Odpowiedź na leczenie [3 miesiąc, ostatni okres obserwacji]	Okres obserwacji w czasie stosowania anakinry [miesiące]	Komentarz
	1	Gorączka, zapalenie stawów, zapalenie osierdzia	MTX, talidomid	0,4		CR, CR	27	Przrwanie GKS (M20)
	2	Gorączka, wysypka, zapalenie stawów, zapalenie płucnej, zapalenie osierdzia	MTX, etanercept, infliximab, talidomid	1		CR, CR	25	Nawrót choroby (M21), CR po zastosowaniu anakinry 100 mg/2x dobę
	3	Zapalenie stawów, wysypka, ból mięśni	MTX, cyklosporyna, etanercept, cyklofosfamid	0,3		CR, CR	22	
	4	Gorączka, wysypka, ból stawów	MTX, etanercept	0,4		CR, PR	17	
	5	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka	MTX, etanercept	0,1		CR, CR	12	
	6	Wysypka, zapalenie stawów	MTX, cyklosporyna, etanercept	0,6		CR, -	6	Lejzmanioza (M6)
	7	Zapalenie stawów	MTX, etanercept	0,1		PR, PR	25	Rozproszona ankyloza
	8	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka	MTX, talidomid	0,3	MTX 0,6 mg/kg/tydzień	PR, PR	19	
	9	Zapalenie stawów [arthritis prosthesis]	MTX, etanercept, cyklosporyna	0,6		PR, PR	18	Bolesność biodra, w oczekiwaniu na protezę
	10	Zapalenie stawów	MTX, cyklosporyna, etanercept	0,2		PR, PR	13	

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



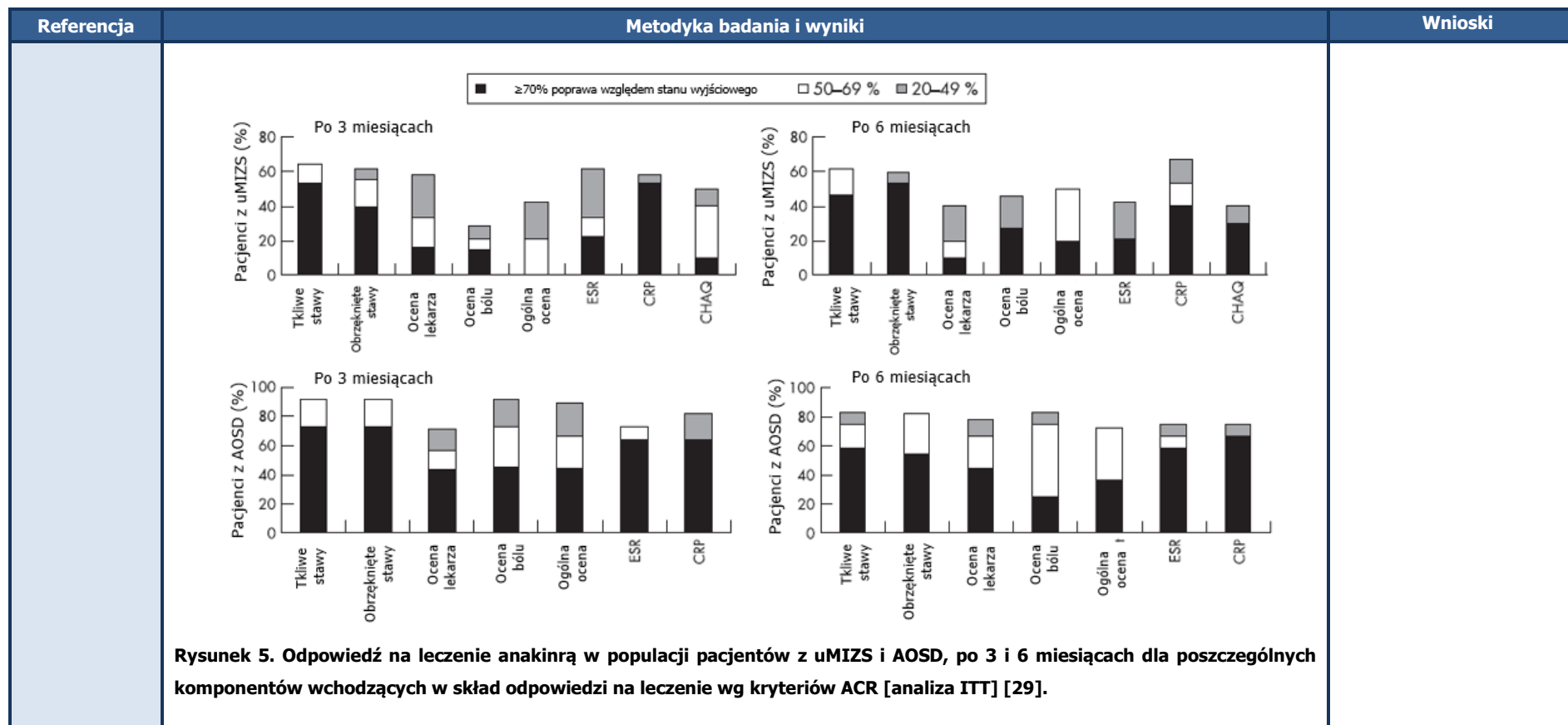
Referencja	Metodyka badania i wyniki								Wnioski
	11	Wysypka, zapalenie stawów	MTX, etanercept, infliximab, cyklosporyna, rytuksymab	004		NR, NR	24		
	12	Gorączka, zapalenie stawów	MTX, etanercept	0,8		PR, NR	21		
	13	Zapalenie stawów	MTX, talidomid	0,4	Azatiopryna, infliximab, cyklosporyna	NR, NR	22		
	14	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka	MTX, talidomid, etanercept, infliximab	0,5	MTX 0,6 mg/kg/tydzień	NR, NR	13	Varicella (M13)	
	15	Zapalenie stawów	MTX	1,3		NR, NR	7		
	16	Gorączka, zapalenie stawów, ból mięśni	-	1,2		NR, NR	7		
	17	Zapalenie stawów	MTX	0,2	MTX 0,6 mg/kg/tydzień	NR, NR	6		
	18	Gorączka, zapalenie stawów, zapalenie osierdzia	MTX	0,4		NR, NR	6		
	19	Zapalenie stawów	MTX, etanercept	0,2		NR w 2 miesiącu	2		
	20	Zapalenie stawów	MTX, etanercept	0,1	MTX 0,6 mg/kg/tydzień	NR w 2 miesiącu	2		
	AOSD								
	21	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka, zapalenie gardła, ból mięśni	MTX, etanercept, infliximab	0	MTX 7,5 mg/tydzień	CR, CR	23	Przerwanie anakinry z powodu zapalenia oskrzeli (M8) i z powodu ciąży (M13)	
	22	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka, zapalenie gardła	MTX, infliximab	25	MTX 10 mg/tydzień	CR, CR	22	Varicella, MAS (M16), przejściowe przerwanie anakinry	
	23	Zapalenie stawów	MTX, etanercept, sulfasalazyna, leflunomid	20	MTX 12,5 mg/tydzień	CR, CR	21	Zapalenie wątroby typu A (M3)	

Referencja	Metodyka badania i wyniki								Wnioski
	24	Gorączka, zapalenie stawów	MTX, infliximab, adalimumab, rituksymab, etanercept, talidomid	20	MTX 20 mg/tydzień	CR, CR	19	Osteonekroza biodra	
	25	Gorączka, zapalenie stawów, ból mięśni	MTX, etanercept, rituksymab, dożylne immunoglobuliny, adalimumab	30	Mykofenolan mofetylu, kolchicina	CR, CR	16	Przerwanie mykofenolanu mofetylu	
	26	Gorączka, zapalenie stawów, ból mięśni, zapalenie gardła	MTX, etanercept, infliximab, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, dożylne immunoglobuliny, cyklofosfamid	10		CR, CR	16	Zaprzestanie prednizonu (M8)	
	27	Zapalenie stawów	MTX	0	MTX 15 mg/tydzień	CR, CR	12	Miejscowa infekcja spowodowana przekłuciem (M10)	
	28	Gorączka, zapalenie stawów, ból mięśni, zapalenie gardła, zapalenie osierdza	MTX, infliximab, etanercept	40	MTX 15 mg/tydzień	CR, CR	11		
	29	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka, ból mięśni, adenopatia	MTX	80	MTX 17,5 mg/tydzień	CR, CR	11	Zaprzestanie prednizonu (M3)	
	30	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka, ból mięśni	MTX, sulfasalazyna, infliximab	40		PR, PR	27		
	31	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka	MTX	30	Kolchicina	PR, PR	15		
	32	Gorączka, zapalenie stawów, zapalenie opłucnej	MTX, infliximab, dożylne immunoglobuliny	40	MTX 20 mg/tydzień	NR, NR	9	Przerwanie anakinry z powodu nieskuteczności	

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Metodyka badania i wyniki								Wnioski
	33	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka, ból mięśni, zapalenie gardła, adenopatia	MTX, dożylne immunoglobuliny	20	MTX 20mg/tydzień	NR, NR	8	Przemijająca skuteczność	
	34	Gorączka, zapalenie stawów, ból mięśni, wysypka	MTX, talidomid, etanercept	0		nietolerancja	1	Cieżka wysypka skórna (dzień 10)	
	35	Gorączka, zapalenie stawów, wysypka, ból gardła	MTX, dożylne immunoglobuliny	20	MTX 20 mg/tydzień	nietolerancja	<1	Przerwanie anakinry (M1) z powodu reakcji w miejscu podania	



Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski																																					
	Pacjenci z uMIZS <table border="1"><thead><tr><th>Okres obserwacji</th><th>Średnia dawka prednizonu [mg/kg/dobę]</th></tr></thead><tbody><tr><td>Dzień 1.</td><td>~0,40</td></tr><tr><td>Miesiąc 3.</td><td>~0,33</td></tr><tr><td>Miesiąc 6.</td><td>~0,23</td></tr><tr><td>Miesiąc 9.</td><td>~0,22</td></tr><tr><td>Ostatni okres obserwacji</td><td>~0,11</td></tr></tbody></table> Pacjenci z AOSD <table border="1"><thead><tr><th>Okres obserwacji</th><th>Średnia dawka prednizonu [mg/dobę]</th></tr></thead><tbody><tr><td>Dzień 1.</td><td>~32</td></tr><tr><td>Miesiąc 3.</td><td>~13</td></tr><tr><td>Miesiąc 6.</td><td>~10</td></tr><tr><td>Miesiąc 9.</td><td>~7</td></tr><tr><td>Ostatni okres obserwacji</td><td>~8</td></tr></tbody></table> Rysunek 6. Zmiany stosowanej jednocześnie z anakinrą dawki prednizonu w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD [29]. Tabela 94. Kliniczne objawy i paremetry badań laboratoryjnych przed i po rozpoczęciu terapii anakinrą, w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD [29]. <table><tr><th rowspan="2">Parametr</th><th colspan="3">uMIZS, N=20</th><th colspan="3">AOSD, n=15</th></tr><tr><th>W momencie rozpoczęcia terapii anakinrą</th><th>W momencie ostatniej wizyty podczas terapii anakinrą*</th><th>Wartość p</th><th>W momencie rozpoczęcia terapii anakinrą</th><th>W momencie ostatniej wizyty podczas terapii anakinrą*</th><th>Wartość p</th></tr></table>	Okres obserwacji	Średnia dawka prednizonu [mg/kg/dobę]	Dzień 1.	~0,40	Miesiąc 3.	~0,33	Miesiąc 6.	~0,23	Miesiąc 9.	~0,22	Ostatni okres obserwacji	~0,11	Okres obserwacji	Średnia dawka prednizonu [mg/dobę]	Dzień 1.	~32	Miesiąc 3.	~13	Miesiąc 6.	~10	Miesiąc 9.	~7	Ostatni okres obserwacji	~8	Parametr	uMIZS, N=20			AOSD, n=15			W momencie rozpoczęcia terapii anakinrą	W momencie ostatniej wizyty podczas terapii anakinrą*	Wartość p	W momencie rozpoczęcia terapii anakinrą	W momencie ostatniej wizyty podczas terapii anakinrą*	Wartość p	
Okres obserwacji	Średnia dawka prednizonu [mg/kg/dobę]																																						
Dzień 1.	~0,40																																						
Miesiąc 3.	~0,33																																						
Miesiąc 6.	~0,23																																						
Miesiąc 9.	~0,22																																						
Ostatni okres obserwacji	~0,11																																						
Okres obserwacji	Średnia dawka prednizonu [mg/dobę]																																						
Dzień 1.	~32																																						
Miesiąc 3.	~13																																						
Miesiąc 6.	~10																																						
Miesiąc 9.	~7																																						
Ostatni okres obserwacji	~8																																						
Parametr	uMIZS, N=20			AOSD, n=15																																			
	W momencie rozpoczęcia terapii anakinrą	W momencie ostatniej wizyty podczas terapii anakinrą*	Wartość p	W momencie rozpoczęcia terapii anakinrą	W momencie ostatniej wizyty podczas terapii anakinrą*	Wartość p																																	

Referencja	Metodyka badania i wyniki							Wnioski
	Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)	20,5 (14,7)	9,9 (22,5)	0,02	8,5 (5,9)	1,5 (2,7)	0,0002	
	Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)	18,1 (15,1)	10,7 (19,7)	0,01	5,9 (5,8)	0,9 (1,5)	0,0005	
	Ocena bólu w skali (0-10 w skali VAS)	4,4 (3,0)	4,1 (34,3)	0,3	6,6 (2,2)	1,8 (2,5)	0,0002	
	Ogólna ocena aktywności choroby (0-10 w skali VAS)	4,1 (3,3)	3,5 (31,9)	0,16	7 (1,9)	1,7 (2,3)	0,0005	
	Ocena aktywności choroby wg lekarza (0-10 w skali VAS)	4,3 (2,6)	3,8 (30,6)	0,02	6,9 (2)	2 (2,3)	0,002	
	ESR, średnia (SD) [mm/godz.]	51,9 (28,8)	24,4 (20,2)	<0,0001	74 (33,5)	22,1 (24,6)	0,0005	
	CRP, średnia (SD) [mg/l]	78,9 (42,3)	25,5 (29,9)	0,0006	91,9 (71,8)	16,6 (20,6)	0,001	
	Ferrytynemia, średnia 9SD) [ng/ml]	2672 (5640)	-	-	997 (1410)	283 (419)	0,094	
	Liczba leukocytów, średnia (SD) [10 ⁹ /l]	15,4 (4,7)	10,7 (4,2)	0,004	11,9 (6,1)	7,5 (2,3)	0,017	
	CHAQ, średnia (SD)	1,4 (1,0)	0,6 (1,0)	0,01	-	-	-	
	Dawka GKS [mg/kg/dobę dla uMIZS a mg/dobę dla AOSD]	0,50 (0,32)	0,24 (0,22)	0,05	26,8 (20,1)	8,6 (7,6)	0,0047	
*oszacowane przez rodziców pacjentów z uMIZS.								
<u>Profil bezpieczeństwa</u> Subpopulacja z uMIZS - 2 pacjentów przerwało terapię anakinrą w czasie pierwszych 3 miesięcy, a 3 w okresie od 3-6 miesięcy; przyczyną przerwania terapii była nietolerancja u 1 pacjenta i brak skuteczności u 4; - odnotowano pojedyncze ciężkie zdarzenie niepożądane u dziecka – infekcję trzewną spowodowaną Leishmania w czasie 6 pierwszych miesięcy terapii; dziecko to mieszkało w strefie endemicznej na południu Francji, ale wynik jego próbki krwi sprzed terapii był negatywny. Leczenie anakinrą zostało przerwane i wdrożono specyficzne leczenie Leishmanii z zadowalającymi efektami. Wystąpiły jednakże objawy aktywności uMIZS po wstrzymaniu terapii anakinrą, stąd leczenie zostało ponownie wdrożone; - odnotowano jeden przypadek ospy wietrznej, dwa przypadki nieżytu nosa i gardła i jeden przypadek niezbyt rozległej opryszczki wargowej; - raportowano ból w miejscu wstrzyknięcia anakinry u 2 pacjentów, lokalny stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia w czasie pierwszych kilku								

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski			
	tygodni, który później ustąpił; - u 2 pacjentów odnotowano przemijające bóle głowy. Subpopulacja z AOSD - 4 pacjentów przerwało terapię anakinrą, w tym 2 z powodu zdarzeń niepożądanych i 2 z powodu braku skuteczności; - odnotowano jeden przypadek zapalenia oskrzeli, jedno niepowikłane zapalenie wątroby typu A, jeden przypadek ospy wietrznej i jeden przypadek infekcji skórnej (po przekłuciu, prowadzący do czasowego wstrzymania terapii anakinrą), jeden pacjent miał martwicę kości udowej, prawdopodobnie z powodu długotrwałego leczenia GKS; - odnotowano ból w miejscu wstrzyknięcia anakinry u 1 pacjenta; - u 2 pacjentów rozwinęła się wysypka skórna po odpowiednio 1 i 3 stosowania anakinry, prowadząca do przerwania terapii; - u 2 pacjentów przemijające bóle głowy.				
Vitale i wsp. 2016 [30]	Badanie obserwacyjne, dwuramienne, retrospektywne, przeprowadzone w 23 włoskich ośrodkach referencyjnych we Włoszech, populacji 475 pacjentów z różnymi schorzeniami, leczonymi inhibitorami IL-1: anakinrą lub kanakinumabem. Spośród 475 chorych, u 72 zdiagnozowano uMIZS a u 78 AOSD. Anakinra stosowana była u 57 pacjentów z uMIZS i 78 z AOSD, a kanakinumab u 3 pacjentów z AOSD i 24 z uMIZS. W badaniu nie przedstawiono dawkowania anakinry i kanakinumabu w subpopulacji pacjentów z uMIZS i AOSD, a jedynie w ogólnej populacji chorych stosujących ten lek z powodu różnych chorób. W populacji ogólnej anakinrę stosowano w dawce od 30 mg/dobę podskórnie do 200 mg/dobę u dorosłych; 2-4 mg/kg/dobę u dzieci; ogółem najczęściej stosowano anakinrę w dawce 100 mg/dobę (u 76,5% populacji ogólnej). Z kolei kanakinumab podawano w zakresie dawek od 1-5 mg/kg/co 4 tyg, 150-300 mg/co 4 tyg, 50-150 mg/co 6 tyg, 150-300 mg/co 8 tygodni, 2-4 mg/kg.co 8 tyg; przy czym najczęściej stosowano dawkę 150 mg/co 8 tygodni. Przed rozpoczęciem terapii anty-IL-1, na 81 cykli terapii w 71,60% były stosowane GKS, a w 46,91% przypadków DMARDs u pacjentów z subpopulacji uMIZS (brak danych na temat rodzaju i dawkowania tych leków). Przed rozpoczęciem terapii anty-IL-1, na 81 cykli terapii w 95,06% były stosowane GKS, a w 74,07% przypadków DMARDs u pacjentów z subpopulacji z AOSD (brak danych na temat rodzaju i dawkowania tych leków). Jednocześnie z anty-IL-1 pacjenci z uMIZS i AOSD mogli stosować GKS i DMARDs (w uMIZS odpowiednio w 54,32% i 32,09% kursów, a w AOSD odpowiednio w 81,48% i 39,50% kursów) Okres leczenia dla osób leczonych anakinrą (dane dla populacji ogólnej tj. wszystkich analizowanych wskazań): 23,34 (SD=27,06) miesięcy. Całkowitą odpowiedź na leczenie definiowano jako normalizację poziomu markerów stanu zapalnego (ESR<15 mm/godz., poziom CRP<0,5 mg/dl) i ustąpienia wszystkich wcześniejszych objawów i oznak choroby. Częściową odpowiedź na leczenie definiowano jako kliniczną poprawę, bez spełnienia kryteriów całkowitej odpowiedzi na leczenie. Brak odpowiedzi na leczenie definiowano jako brak poprawy objawów klinicznych i laboratoryjnych choroby. <u>Dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono jedynie dla populacji pacjentów z uMIZS i AOSD leczonych anakinrą.</u> <u>Skuteczność:</u> Za pacjentów pediatrycznych uznawano chorych do 16 roku życia. Tabela 95. Skuteczność terapii anakinrą w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD [30]. <table> <tr> <th>Subpopulacja</th><th>Pacjenci pediatryczni, n/N (%)</th><th>Pacjenci dorośli, n/N (%)</th></tr> </table>	Subpopulacja	Pacjenci pediatryczni, n/N (%)	Pacjenci dorośli, n/N (%)	Stosowanie anakinry w populacji pacjentów zarówno z uMIZS jak i AOSD wiąże się z szansą uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie u przeważającej większości chorych.
Subpopulacja	Pacjenci pediatryczni, n/N (%)	Pacjenci dorośli, n/N (%)			

Referencja	Metodyka badania i wyniki						Wnioski
		Całkowita odpowiedź	Częściowa odpowiedź	Niepowodzenie	Całkowita odpowiedź	Częściowa odpowiedź	
	uMIZS	38/44 (86,36%)	4/44 (9,09%)	2/44 (4,54%)	12/13% (92,3%)	1/13 (7,4%)	0/13 (0%)
	AOSD	0/0 (0%)	0/0 (0%)	0/0 (0%)	61/78 (78,20%)	10/78 (12,82%)	7/78 (8,97%)
<u>Profil bezpieczeństwa:</u> W populacji ogólnej pacjentów leczonych anakinrą (niezależnie od wskazań) do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: - reakcje skórne (68%); - zaburzenia hematopoetyczne (7%); - infekcje (10%); - nadwrażliwość (4%); - inne (11%). Ogółem u 13 pacjentów z populacji ogólnej doświadczyło ciężkiego zdarzenia niepożądanego, w tym 12 leczonych anakinrą i 1 leczony kanakinumabem. W subpopulacji pacjentów z uMIZS leczonych anakinrą, żaden z pacjentów nie zmarł jak i nie doświadczył ciężkiego zdarzenia niepożądanego, natomiast w subpopulacji chorych z AOSD leczonych anakinrą u 3 wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane: - zapalenie płuc u 52 letniego pacjenta, leczonego wcześniej 1 DMARD, po 17 miesiącach terapii anakinrą; - owrzodzenie dolnych kończyn u 65 letniego pacjenta leczonego wcześniej 2 DMARDs i GKS, po 110 miesiącach terapii anakinrą wraz z DMARD i GKS; - zapalenie płuc u 67 letniego pacjenta leczonego wcześniej DMARD, GKS, po 9 miesiącach terapii anakinrą wraz z DMARD i GKS. 3 pacjentów z AOSD leczonych anakinrą zmarło: - 20 letnia kobieta z powodu MAS, leczona wcześniej DMARD i GKS, stosująca anakinrę z GKS; - 32 letnia kobieta z powodu zapalenia mięśnia sercowego, leczona wcześniej GKS, po 0,5 miesiąca terapii anakinrą wraz z GKS; - 59 letnia kobieta z powodu kardiomiopatii rozstrzeniowej leczona wcześniej 4 DMARDs, GKS, stosująca przez 120 miesięcy anakinrę wraz z DMARD i GKS.							
uMIZS i AOSD (większość pacjentów z uMIZS)– badanie RCT niespełniające kryteriów włączenia do AK z uwagi na brak danych na temat odsetek pacjentów stosujących GKS, DMARDs							
NCT03265132 [31]-[35]	Badanie interwencyjne fazy III, randomizowane, poczwórnie zaślepienie, prawdopodobnie wieloośrodkowe (ośrodki w USA), przeprowadzone w układzie grup równoległych (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> względem placebo). Badanie obejmowało pacjentów z chorobą Still'a tj. uMIZS lub AOSD (N=12), z których N=6 zrandomizowanych zostało do grupy anakinry (2 [n=2] lub 4 [n=4] mg/kg/dobę, z maksymalną dawką odpowiednio 100 lub 200 mg raz na dobę, podskórnie), a N=6 do grupy placebo. Okres leczenia i obserwacji: -12-tygodniowy, randomizowany, zaślepiony, kontrolowany placebo okres z dwoma poziomami dawek anakinry; - 4-tygodniowa obserwacja bezpieczeństwa po ostatniej dawce badanego produktu leczniczego. <u>W badaniu dozwolony był udział pacjentów stosujących wcześniej GKS czy DMARDs, przy czym w charakterystyce wyjściowej nie podano</u>						Zastosowanie anakinry, w porównaniu do placebo, wiąże się z wyższą skutecznością terapii, w tym większymi odsetkami pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, redukcję stanu zapalnego (np. obniżenie poziomu CRP) oraz poziomu aktywności

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski																																										
	informacji dotyczących dokładnego odsetka pacjentów stosujących uprzednio terapię DMARDs i/lub GKS (w przypadku punktów końcowych dotyczących stosowania GKS zaznaczono jedynie, że nie było możliwe przeprowadzenie oceny, ponieważ żaden z pacjentów nie stosował wyjściowo tych leków). Pomimo braku spełnienia kryteriów włączenia zdefiniowanych w Analizie klinicznej, badanie zostało jednak włączone do niniejszego opracowania ze względu na fakt, iż jego uwzględnienie zostało zasugerowane przez Analityków AOTMiT. <u>Z uwagi na powyższe ograniczenie, [31]-[35] opisane zostało wraz z badaniami o niższej wiarygodności, pomimo przeprowadzenia w modelu randomizowanym, z poczwórnym zaślepieniem.</u> <u>Ze względu na fakt, iż w badaniu jako komparator wykorzystano placebo rozważono przeprowadzenie meta-analizy z badaniem ANAJIS lub porównania pośredniego z tocilizumabem (tj. komparatorem uwzględnionym w ramach niniejszej analizy), z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora. Nie było ono jednak możliwe z uwagi na:</u> - <u>brak dokładnych danych dotyczących terapii wcześniej stosowanych przez pacjentów biorących udział w badaniu NCT03265132;</u> - <u>fakt, że w badaniu NCT03265132, wyniki przedstawiono w populacji ogólnej pacjentów a choroba Still'a, bez wyodrębnienia danych dla uMIZS i AOSD;</u> - <u>brak szczegółowych danych dotyczących charakterystyki wyjściowej pacjentów biorących udział w badaniu NCT03265132.</u> <u>Skuteczność</u> Tabela 96. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej anakinry w porównaniu do placebo, w populacji pacjentów z uMIZS oraz AOSD [31]. <table><tr><th>Punkt końcowy</th><th>Grupa badana, anakinra N=6</th><th>Grupa kontrolna, placebo N=5</th><th>RD [95%CI]* RB [95%CI]/ Peto OR [95%CI]/ WMD [95%CI]^</th><th>P</th><th>NNT/NNH [95% CI]^</th></tr><tr><td>Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR30 bez gorączki związanej z chorobą w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2, n(%)</td><td>6 (100,0)</td><td>0 (0,0)</td><td>RD=1,0 [0,42; 1,00]* Peto OR=39,12 [4,03; 379,65]^</td><td>0,0022* <0,05^</td><td>NNT= 2 [2; 3]</td></tr><tr><td>Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR30 bez gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1, n (%)</td><td>5 (83,3)</td><td>3 (60,0)</td><td>RB=1,39 [0,62; 3,75]</td><td>>0,05^</td><td>-</td></tr><tr><td>Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR50 bez gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1, n (%)</td><td>5 (83,3)</td><td>2 (40,0)</td><td>RB=2,08 [0,79; 7,31]</td><td>>0,05^</td><td>-</td></tr><tr><td>Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR70 bez gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1, n (%)</td><td>5 (83,3)</td><td>0 (0,0)</td><td>Peto OR=21,23 [2,19; 206,05]</td><td><0,05^</td><td>NNT= 2 [2; 5]</td></tr><tr><td>Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR90 bez gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1, n (%)</td><td>4 (66,7)</td><td>0 (0,0)</td><td>Peto OR=13,72 [1,31; 144,23]</td><td><0,05^</td><td>NNT= 2 [2; 13]</td></tr><tr><td>Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR50 bez gorączki w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2, n</td><td>6 (100,0)</td><td>0 (0,0)</td><td>Peto OR=39,12 [4,03; 379,65]</td><td><0,05^</td><td>NNT= 2 [2; 3]</td></tr></table>	Punkt końcowy	Grupa badana, anakinra N=6	Grupa kontrolna, placebo N=5	RD [95%CI]* RB [95%CI]/ Peto OR [95%CI]/ WMD [95%CI]^	P	NNT/NNH [95% CI]^	Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR30 bez gorączki związanej z chorobą w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2, n(%)	6 (100,0)	0 (0,0)	RD=1,0 [0,42; 1,00]* Peto OR=39,12 [4,03; 379,65]^	0,0022* <0,05^	NNT= 2 [2; 3]	Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR30 bez gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1, n (%)	5 (83,3)	3 (60,0)	RB=1,39 [0,62; 3,75]	>0,05^	-	Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR50 bez gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1, n (%)	5 (83,3)	2 (40,0)	RB=2,08 [0,79; 7,31]	>0,05^	-	Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR70 bez gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1, n (%)	5 (83,3)	0 (0,0)	Peto OR=21,23 [2,19; 206,05]	<0,05^	NNT= 2 [2; 5]	Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR90 bez gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1, n (%)	4 (66,7)	0 (0,0)	Peto OR=13,72 [1,31; 144,23]	<0,05^	NNT= 2 [2; 13]	Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR50 bez gorączki w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2, n	6 (100,0)	0 (0,0)	Peto OR=39,12 [4,03; 379,65]	<0,05^	NNT= 2 [2; 3]	choroby. Anakinra cechuje się dodatkowo korzystnym profilem bezpieczeństwa.
Punkt końcowy	Grupa badana, anakinra N=6	Grupa kontrolna, placebo N=5	RD [95%CI]* RB [95%CI]/ Peto OR [95%CI]/ WMD [95%CI]^	P	NNT/NNH [95% CI]^																																							
Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR30 bez gorączki związanej z chorobą w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2, n(%)	6 (100,0)	0 (0,0)	RD=1,0 [0,42; 1,00]* Peto OR=39,12 [4,03; 379,65]^	0,0022* <0,05^	NNT= 2 [2; 3]																																							
Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR30 bez gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1, n (%)	5 (83,3)	3 (60,0)	RB=1,39 [0,62; 3,75]	>0,05^	-																																							
Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR50 bez gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1, n (%)	5 (83,3)	2 (40,0)	RB=2,08 [0,79; 7,31]	>0,05^	-																																							
Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR70 bez gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1, n (%)	5 (83,3)	0 (0,0)	Peto OR=21,23 [2,19; 206,05]	<0,05^	NNT= 2 [2; 5]																																							
Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR90 bez gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1, n (%)	4 (66,7)	0 (0,0)	Peto OR=13,72 [1,31; 144,23]	<0,05^	NNT= 2 [2; 13]																																							
Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR50 bez gorączki w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2, n	6 (100,0)	0 (0,0)	Peto OR=39,12 [4,03; 379,65]	<0,05^	NNT= 2 [2; 3]																																							

Referencja	Metodyka badania i wyniki						Wnioski
	(%)						
	Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR70 bez gorączki w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2, n (%)	6 (100,0)	0 (0,0)	Peto OR=39,12 [4,03; 379,65]	<0,05^	NNT=2 [2; 3]	
	Odpowiedź na leczenie na poziomie ACR90 bez gorączki w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2, n (%)	5 (83,3)	0 (0,0)	Peto OR=21,23 [2,19; 206,05]	<0,05^	NNT=2 [2; 5]	
	Odpowiedź na leczenie określona na podstawie oceny aktywności choroby przez lekarza w 2 tygodniu badania, n (%)	4 (66,7)	0 (0,0)	Peto OR=13,72 [1,31; 144,23]	<0,05^	NNT=2 [2; 13]	
	Odpowiedź na leczenie określona na podstawie oceny stanu zdrowia przez pacjenta/ rodzica w 2 tygodniu badania, n (%)	4 (66,7)	0 (0,0)	Peto OR=13,72 [1,31; 144,23]	<0,05^	NNT=2 [2; 13]	
	Odpowiedź na leczenie określona na podstawie liczby stawów z aktywnym zapaleniem w 2 tygodniu badania, n (%)#	3 (50,0)	2 (40,0)	RB=1,25 [0,35; 4,92]	>0,05^	-	
	Odpowiedź na leczenie określona na podstawie liczby stawów z ograniczeniem ruchomości w 2 tygodniu badania, n (%)#	4 (66,7)	2 (40,0)	RB=1,67 [0,55; 6,12]	>0,05^	-	
	Odpowiedź na leczenie określona na podstawie poziomu funkcjonalności (skala CHAQ/SHAQ) w 2 tygodniu badania, n (%)#	4 (66,7)	0 (0,0)	Peto OR=13,72 [1,31; 144,23]	<0,05^	NNT=2 [2; 13]	
	Odpowiedź na leczenie określona na podstawie poziomu CRP [mg/l] w 2 tygodniu badania, n (%)#	5 (83,3)	0 (0,0)	Peto OR=21,23 [2,19; 206,05]	<0,05^	NNT=2 [2; 5]	
	Brak gorączki w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2, n (%)	6 (100,0)	0 (0,0)	Peto OR=39,12 [4,03; 379,65]	<0,05^	NNT=2 [2; 3]	
	Brak gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1, n (%)	6 (100,0)	4 (80,0)	RB=1,25 [0,64; 2,50]	>0,05^	-	
	Zmiana względem wartości wyjściowej aktywności choroby w ocenie lekarza w skali VAS (tydzień 1), średnia (SD) [mm]	- 46,3 (32,6)	-30,0 (18,5)	WMD= -16,3 [-43,64; 16,04]	>0,05^	-	
	Zmiana względem wartości wyjściowej stanu ogólnego w ocenie pacjenta/rodzica w skali VAS (tydzień 1), średnia (SD) [mm]	-53,7 (27,7)	-25,0 (31,7)	WMD= -28,7 [-63,76; 6,36]	>0,05^	-	
	Zmiana poziomu CRP względem wartości wyjściowej (tydzień 1), średnia (SD) [mg/l]	- 109,6 (63,4)	- 22,7 (47,1)	WMD= -86,9 [-154,24; -19,56]	<0,05^	-	
	Trwała odpowiedź na leczenie na poziomie ACR90 (ocena zgodnie z najbardziej restrykcyjnymi kryteriami) w tygodniu 12, n (%)	6 (100,0)	0 (0,0)	Peto OR=39,12 [4,03; 379,65]	<0,05^	NNT=2 [2; 3]	
	Brak wysypki (tydzień 2), n (%)	5 (83,3)	2 (50,0)	RB=2,08 [0,79; 7,31]	>0,05^	-	

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Metodyka badania i wyniki						Wnioski
	Zmiana poziomu CRP względem wartości wyjściowej (tydzień 2), średnia (SD) [mg/l]	-126,670 (66,697)	-33,904 (64,393)	WMD= -92,77 [-170,72; -14,81]	<0,05^	-	
	Zmiana poziomu hemoglobiny względem wartości wyjściowej (tydzień 2), średnia (SD) [g/dl]	1,57 (0,86)	-0,80 (1,01)	WMD= 2,37 [1,27; 3,47]	<0,05^	-	
	Zmiana liczby płytek krwi względem wartości wyjściowej (tydzień 2), średnia (SD) [10 ⁹ /l]	-148,2 (52,3)	-26,3 (139,6)	WMD= - 121,9 [-241,65; -2,15]	<0,05^	-	
	Zmiana poziomu ferrytyny względem wartości wyjściowej (tydzień 2), średnia (SD) [µg/l]	-390,364 (387,521)	-49,383 (51,776)	WMD= -340,98 [-686,22; 4,26]	>0,05^	-	
	Zmiana poziomu bólu związanego z chorobą w ocenie pacjenta/ rodzica względem wartości wyjściowej w skali VAS (tydzień 2), średnia (SD) [mm]	-55,6 (27,7)	-33,5 (28,5)	WMD= -22,1 [-55,40; 11,20]	>0,05^	-	
	Przerwanie leczenia z dowolnego powodu (dzień 1 – tydzień 12), n (%)	0 (0,0)	5 (100,0)	Peto OR=0,026 [0,003; 0,25]	<0,05^	NNT=2 [2;3]	
	Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności lub progresji choroby (dzień 1 – tydzień 12), n (%)	0 (0,0)	4 (80,0)	Peto OR=0,043 [0,004; 0,45]	<0,05^	NNT=2 [2;5]	
	Zmiana aktywności choroby ocenianej w skali JADAS27 względem wartości wyjściowej (tydzień 2), średnia (SD)	-21,42 (3,93) N=6	-15,81 (4,83) N=4	WMD= -5,61 [-11,04; -0,18]	<0,05^	-	
	Liczba dni opuszczonych w pracy/szkole z powodu choroby Still'a (tydzień 2), średnia (SD) [dni]	0,7 (1,6) N=6	1,3 (2,5) N=4	WMD= -0,6 [-3,11; 1,91]	>0,05^	-	
	Pacjenci z chorobą nieaktywną (tydzień 12), n (%)	3 (50,0)	0 (0,0)	Peto OR=9,89 [0,78; 125,52]	>0,05^	-	
	Zmiana poziomu IL-6 względem wartości wyjściowej (tydzień 2), średnia (SD) [ng/l]	-30,048 (23,262) N=6	-24,818 (25,940) N=3	WMD= -5,23 [-38,57; 28,11]	>0,05^	-	
	Zmiana poziomu IL-18 względem wartości wyjściowej (tydzień 2), średnia (SD) [ng/l]	-7 968,0 (7 564,4) N=5	-20 701,7 (32 766,4) N=3	WMD= 12 733,7 [-13 106,07; 38 573,47]	>0,05^	-	
	Zmiana poziomu kalprotektyny względem wartości wyjściowej (tydzień 2), średnia (SD) [mg/l]	-100,038 (113,349) N=6	-26,021 (23,819) N=3	WMD= -74,02 [-207,95; 59,92]	>0,05^	-	
	Zmiana poziomu neopteryny względem wartości wyjściowej (tydzień 2), średnia (SD) [mg/l]	-3,08 (5,69) N=5	-8,00 (10,82) N=3	WMD= 4,92 [-6,22; 16,06]	>0,05^	-	
*Wartości podane w publikacji referencyjnej; ^Wartości obliczone przez autorów analizy; #Raportowano jedynie odsetki pacjentów z ≥90% poprawą w zakresie danego parametru.							
Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie anakinry zamiast placebo w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05):							
• wyższym prawdopodobieństwem/szansą osiągnięcia odpowiedzi na leczenie: ○ na poziomie ACR30, bez gorączki związanej z chorobą w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2;							

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
	○ na poziomie AC70, bez gorączki związanej z chorobą w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1; ○ na poziomie AC90, bez gorączki związanej z chorobą w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1; ○ na poziomie ACR50, bez gorączki związanej z chorobą w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2; ○ na poziomie ACR70, bez gorączki związanej z chorobą w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2; ○ na poziomie ACR90, bez gorączki związanej z chorobą w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2; ○ określonej na podstawie oceny aktywności choroby przez lekarza (skala VAS) w 2 tygodniu badania; ○ określonej na podstawie oceny aktywności choroby przez pacjenta/ rodzica (skala VAS) w 2 tygodniu badania; ○ określonej na podstawie poziomu funkcjonalności (skala CHAQ/SHAQ) w 2 tygodniu badania; ○ określonej na podstawie poziomu CRP w 2 tygodniu badania; ○ trwałej, na poziomie ACR90 w 12 tygodniu badania; • wyższym prawdopodobieństwem (szansą) braku gorączki w ciągu 7 dni poprzedzających tydzień 2; • większą poprawą względem wartości wyjściowej: ○ poziomu CRP w 1 tygodniu badania; ○ poziomu hemoglobiny w 2 tygodniu badania; ○ poziomu aktywności choroby ocenianego w skali JADAS27 w 2 tygodniu badania; ○ niższym prawdopodobieństwem/szansą przerwania leczenia z dowolnego powodu oraz z powodu braku skuteczności terapii/ progresji choroby w ciągu 12 tygodni leczenia; • większą redukcją liczby płytek krwi względem wartości wyjściowej w 2 tygodniu badania. Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie anakinry zamiast placebo w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD wiąże się brakiem statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie: • prawdopodobieństwa/szansy osiągnięcia odpowiedzi na leczenie: ○ na poziomie ACR30, bez gorączki związanej z chorobą w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1; ○ na poziomie ACR50, bez gorączki związanej z chorobą w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1; ○ określonej na podstawie liczby stawów z aktywnym zapaleniem w 2 tygodniu badania; ○ określonej na podstawie liczby stawów z ograniczeniem ruchomości w 2 tygodniu badania; • prawdopodobieństwa braku gorączki w ciągu 24 godzin poprzedzających tydzień 1 oraz braku wysypki w 2 tygodniu badania; • zmiany względem wartości wyjściowej: ○ poziomu aktywności choroby ocenianego przez lekarza (skala VAS) w 1 tygodniu badania; ○ stanu ogólnego w ocenie pacjenta/ rodzica (skala VAS) w 1 tygodniu badania; ○ poziomu ferrytyny w 2 tygodniu badania; ○ poziomu bólu związanego z chorobą w ocenie pacjenta/rodzica (skala VAS) w 2 tygodniu badania; ○ poziomu IL-6 w 2 tygodniu badania; ○ poziomu IL-18 w 2 tygodniu badania; ○ poziomu kalprotektyny w 2 tygodniu badania; ○ poziomu neopteryny w 2 tygodniu badania; • liczby dni opuszczonych w pracy/szkole w 2 tygodniu badania; • prawdopodobieństwa osiągnięcia braku aktywności choroby.	

Profil bezpieczeństwa

Tabela 97. Wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa anakinry w porównaniu do placebo, w populacji pacjentów z uMIZS oraz AOSD [31].

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Metodyka badania i wyniki						Wnioski
	Punkt końcowy	Grupa badana, anakinra N=6	Grupa kontrolna, placebo N=6	RR [95%CI]/Peto OR [95% CI]^	P^	NNH [95% CI]^	
	Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane (dzień 1 – tydzień 16), n (%)	6 (100,0)	4 (66,7)	RR=1,50 [0,73; 3,13]	>0,05	-	
	Przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane (w tym zgon; dzień 1 – tydzień 16), n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-	
	Zespół aktywacji makrofagów (dzień 1 – tydzień 16), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	
	Obecność przeciwciał przeciwko anakinrze (tydzień 2), n (%)	6 (100,0)	1 (16,7)	RR=6 [1,48; 30,96]	<0,05	1 [1; 3]	
	Obecność przeciwciał neutralizujących (tydzień 2), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	
	Zgony niezależnie od przyczyny (obserwacja do 28 dni po zakończeniu leczenia w ramach badania), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	
	Ciężkie zdarzenia niepożądane (obserwacja do 28 dni po zakończeniu leczenia w ramach badania) - rozlany chłoniak z dużych komórek B w stadium III, n (%)	0 (0,0)	1 (16,67)	Peto OR=0,135 [0,003; 6,820]	>0,05	-	
	Zdarzenia niepożądane (występujące u ≥2 pacjentów w dowolnej z grup) z wyłączeniem zdarzeń ciężkich (obserwacja do 28 dni po zakończeniu leczenia w ramach badania), n (%)						
	Wymioty	2 (33,33)	0 (0,00)	Peto OR=9,03 [0,49; 165,19]	>0,05	-	
	Reakcja w miejscu podania	2 (33,33)	1 (16,67)	RR=2,00 [0,33; 13,39]	>0,05	-	
	Infekcja górnych dróg oddechowych	3 (50,00)	0 (0,00)	Peto OR=11,52 [0,94; 140,68]	>0,05	-	
	Wodnisty katar/ nieżyt nosa	2 (33,33)	0 (0,00)	Peto OR=9,03 [0,49; 165,19]	>0,05	-	
	^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.						
	Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie anakinry zamiast placebo w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD wiąże się z brakiem statystycznie istotnych różnic ($p>0,05$) w zakresie wystąpienia w ciągu 16 tygodni badania:						
	• przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego; • przynajmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego (w tym zgonu); • rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (stadium III); • wymiotów; • reakcji w miejscu podania; • infekcji górnych dróg oddechowych; • wodnistego kataru/ nieżyty nosa.						
	Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie anakinry zamiast placebo w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD wiąże się ze statystycznie istotnie ($p<0,05$) wyższym ryzykiem wystąpienia przeciwciał przeciw anakinrze w 2 tygodniu badania.						

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
uMIZS – badanie obserwacyjne (brak danych na temat wcześniej stosowanych terapii)		
Giancane i wsp. 2020 [26]	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, na podstawie danych z rejestru Pharmachild (dane zbierane przed 30.09.2018), prawdopodobnie retrospektywne. W badaniu uczestniczyło 306 pacjentów z uMIZS stosujących anakinrę (brak danych na temat dawkowania). Łączna długość okresu leczenia wynosiła 12 miesięcy w przypadku 46% pacjentów, 18 miesięcy dla 34,0% i 24 miesiące dla 28,1% chorych. <u>Profil bezpieczeństwa</u> - 201 zdarzeń niepożądanych podczas 509,3 pacjento-roku (py) leczenia, z ogólnym wskaźnikiem częstości występowania (IR) wynoszącym 39,0% (95% CI 30,8-50,6) na 100 py, z czego głównie były to infekcje (52 zdarzenia, 25,9%; IR 10,2/100 py); - odsetek pacjentów z AE była największy podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia i stopniowo malał w czasie; - odnotowano 56 ciężkich zdarzeń niepożądanych (IR 11,0/100 py; 95% CI 7,9-15,2), w tym 13 infekcji (23,2%; IR 2,6/100 py) i 11 przypadków MAS (19,6%; IR 2,2/100 py); - 10 pacjentów (3,3%) miało historię MAS przed rozpoczęciem leczenia anakinrą, 9 z nich nie doświadczyło nowych epizodów MAS po rozpoczęciu leczenia; - 8 pacjentów rozwinęło MAS kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia anakinrą; - nie zanotowano nowotworów ani w trakcie ani po zaprzestaniu leczenia. <u>Przerwanie leczenia</u> - 233 pacjentów przerwało leczenie (76%) co najmniej raz, najczęściej w ciągu 6 pierwszych miesięcy, częstość przerywania leczenia malała w czasie, przerwanie leczenia występowało głównie z powodu nieskuteczności (43%), remisji (31%), albo zdarzeń niepożądanych i nietolerancji (15%); - podczas leczenia anakinrą nie odnotowano zgonów, 3 zgony wystąpiły po zaprzestaniu terapii (5 miesięcy, 3 lata, 5 lat po zaprzestaniu).	Wyniki potwierdzają długoterminowy profil bezpieczeństwa leczenia anakinrą w uMIZS, bez nowych doniesień na temat bezpieczeństwa. Długoterminowe leczenie anakinrą jest dobrze tolerowane, z widocznym spadkiem wskaźnika zdarzeń niepożądanych w czasie.
AOSD - pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS i DMARD - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)		
Vitale i wsp. 2019 [46]-[48]	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, wieloośrodkowe, retrospektywne, w którym oceniano głównie długość terapii anakinrą i czynniki na nią wpływające, w populacji pacjentów z AOSD (N=141), leczonych wcześniej GKS, DMARDs. Spośród uwzględnionych pacjentów 128 (90,8%) stosowało anakinrę w dawce 100 mg/dobę, 4 (2,8%) w dawce 200 mg/dobę a 9 (6,4%) w dawce <100 mg/dobę. Przed rozpoczęciem terapii anakinrą 97,9% chorych leczonych było GKS, a 85,1% - cDMARDs (głównie MTX: 64,5%), a 20,6% lekami biologicznymi (etanercepsem lub innymi) przy czym nie przedstawiono informacji czy terapie te były stosowane z niepowodzeniem. Jednocześnie z anakinrą 61,7% pacjentów przyjmowało cDMARDs (większość MTX), a w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji 41,1% stosowało jednocześnie GKS a 51,1% DMARD. U 105 (74,5%) pacjentów przebieg choroby określono jako systemowy a u 25,5% jako przewlekły, stawowy. Gorączkę definiowano jako temperaturę ciała wyższą niż 39°C. Rozpoznanie zapalenia opłucnej, zapalenia osierdza i zapalenia płuc stwierdzano na podstawie dokumentacji echograficzno-radiologicznej; a limfadenopatię na podstawie badania USG i / lub tomografii komputerowej w co najmniej dwóch różnych miejsc. Hepatomegalię identyfikowano za pomocą USG, tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Leukocytozę zdefiniowano jako liczbę białych krwinek powyżej 15 000 / mm³; hiperferrytynemię jako poziom ferrytyny w surowicy wyższy niż 3000 ng / ml; ESR i CRP uznawano za podwyższone zgodnie zakresem referencyjnym przyjętym w każdym laboratorium. Za brak skuteczności (lub pierwotną nieefektywność) uznawano brak zadowalającej poprawy objawów klinicznych podczas pierwszych tygodni leczenia anakinrą, w ocenie lekarza. Utratę skuteczności (lub wtórną nieefektywność) jako uporczywe, ponowne pojawienie się objawów AOSD prowadzących do przerwania terapii anakinrą, po wcześniejszej pełnej odpowiedzi na leczenie (przez co co najmniej 3 miesiące). Przerwanie terapii anakinrą z powodu długoterminowej remisji klinicznej było oparte na ocenie lekarza; jednakże we wszystkich przypadkach byli to całkowicie bezobjawowi pacjenci przez okres co najmniej 6 miesięcy. Czas trwania obserwacji zdefiniowano jako czas pomiędzy rozpoczęciem	Odsetek pacjentów z AOSD, pozostających na długotrwałej terapii (DRR) anakinrą był doskonały i nie wpływały na niego wcześniejsze linie leczenia biologicznego, jednoczesne cDMARDs czy typ przebiegu AOSD. Ryzyko utraty skuteczności terapii anakinrą wzrasta wraz z liczbą obrzękniętych stawów w momencie rozpoczęcia terapii, podczas gdy typowa wysypka skórna jest negatywnym predyktorem przerwania terapii anakinrą w związku z

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
	terapii anakinrą do momentu przerwania terapii lub ostatniej zarejestrowanej wizyty podczas leczenia anakinrą. Okres leczenia anakinrą wynosił średnio 35,96 (SD=36,05) miesięcy (mediana 23 miesiące). <u>Wyniki badania opisano na podstawie publikacji pełnotekstowych [46], [47], zawierających pełne dane dla 141 pacjentów.</u> <u>Skuteczność i czas trwania terapii anakinrą [46]</u> Ogółem przerwanie terapii anakinrą zaobserwowano: - u 20 (14,2%) pacjentów, z uwagi na długotrwałą remisję choroby; - u 16 pacjentów (11,3%) z powodu pierwotnej nieskuteczności terapii; - u 11 (7,8%) pacjentów z powodu wtórnej nieskuteczności; - u 25 (17,7%) pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych. Siedemnastu z 20 pacjentów, którzy przerwali terapię anakinrą z powodu długoterminowej remisji cierpiała z powodu aktywnej AOSD przez przynajmniej 12 miesięcy. Ci pacjenci byli leczeni anakinrą przez średnio 35,6 (SD=35,4) miesiąca. Wszyscy pacjenci z pierwotną nieskutecznością terapii, oprócz 2 chorych, stosowali anakinrę do 3 miesięcy; natomiast wtórną nieskuteczność zaobserwowano po średnim okresie leczenia wynoszącym 35,8 (SD=36,1) miesiąca. Skumulowane ryzyko utraty skuteczności w czasie, wyniosło 3,4% w okresie pierwszych 12 miesięcy, 13,5% po 60 miesiącach i 17,5% po 120 miesiącach. Ogólny odsetek pacjentów pozostających na leczeniu anakinrą [ang. <i>drug retention rate</i>; DRR] wynosił 44,6% i 30,5% po odpowiednio 60 i 120 miesiącach. Po wykluczeniu pacjentów, którzy przerwali terapię anakinrą z powodu długotrwałej remisji, DRR wyniosło 55,2% i 39,5% po kolejno 60 i 120 miesiącach. Po wykluczeniu również pacjentów, którzy przerwali terapię z powodu zdarzeń niepożądanych DRR dla anakinry wyniósł 68,2% i 54,6% po kolejno 60 i 120 miesiącach. Nie zaobserwowano różnic w DRR, pomiędzy subpopulacjami pacjentów: - <u>nieleczonymi przed anakinrą innymi lekami biologicznymi w porównaniu do wcześniej leczonych innymi lekami biologicznymi (log-rank p = 0,97);</u> - leczonymi anakinrą w monoterapii a w skojarzeniu z cDMARDs zarówno na początku (log rank p = 0,45), jak i podczas ostatniej obserwacji (log-rank p = 0,28); brak istotności statystycznej wykazano również w przypadku wykluczenia pacjentów, którzy przerwali terapię anakinrą z uwagi na remisję kliniczną (log-rank p = 0,62 na początku i log-rank p = 0,24 przy ostatniej obserwacji); - pomiędzy pacjentami z AOSD o przebiegu układowym a przewlekłym, stawowym (log-rank p = 0,67). Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy czasem trwania terapii anakinrą a: - wiekiem, w którym wystąpiły objawy choroby (p=-0,11; p=0,24); - czasem trwania choroby w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą (p =0,10; p=0,31), - wyjściowym wynikiem w skali Pouchot (p=0,03; p=0,77), - wyjściowym wynikiem DAS-28-CRP (p=0,06; p=0,56); - wyjściowym poziomem ferrytyny (p=0,09; p=0,34); - ogólną oceną nasilenia choroby wg lekarza (p=-0,008; p=0,94). Przy binarnej analizie regresji stopniowej [ang. <i>binary stepwise regression analysis</i>], żadne z początkowych zmiennych nie okazały się być predyktorami pierwotnej nieskuteczności terapii.	utrzymującą się remisją choroby. Wyniki kliniczne i terapeutyczne są zasadniczo niezależne od tego, jak wcześniej rozpoczynane jest leczenie anakinrą u pacjentów z AOSD. Jednak szybszą skuteczność anakinry w zwalczaniu ogólnoustrojowego zapalenia i zwalczaniu objawów stawowych można zaobserwować u pacjentów stosujących ten lek wcześniej, po wystąpieniu choroby.

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski																																			
	Jedynym czynnikiem, który był perdyktorem wtórnej nieskuteczności terapii była wyjściowa liczba obrzękniętych stawów ($p = 0,01$, OR = 1,194, CI: 1,043–1,367), podczas gdy zarówno liczba tkliwych stawów jak i DAS-28-CRP nie mogły zostać uwzględnione w modelu predykcyjnym (odpowiednio $p = 0,30$ i $p = 0,29$). Binarna analiza regresji stopniowej zastosowana do danych wyjściowych, wykazała, że wysypka skórna jest jedyną zmienną negatywnie skorelowaną z przerwaniem terapii anakinrą z powodu długotrwałej remisji ($p=0,03$; OR=0,224; CI: 0,058-0,863). Wśród objawów klinicznych AOSD gorączka ($p = 0,006$), ból gardła ($p = 0,02$), tkliwość ($p = 0,02$) i obrzęk ($p = 0,021$) stawów były istotnymi objawami klinicznymi związanymi z pierwotną nieskutecznością podczas wizyty kontrolnej po 3 miesiącach terapii (lub ostatniego podania anakinry). Wśród wyników badań laboratoryjnych leukocytoza ($p = 0,004$) i podwyższony ESR ($p = 0,006$) na 3-miesięcznej wizycie kontrolnej były istotnie związane z pierwotną nieskutecznością terapii, natomiast CRP ($p = 0,10$) i poziom ferrytyny w surowicy ($p = 0,14$) nie. W referencji [47] przedstawiono dane odnoszące się do wpływu czasu od diagnozy choroby do rozpoczęcia terapii anakinrą oraz linii leczenia analizowaną interwencją na wyniki terapii. Oceny dokonywano po 3, 6 i 12 meisiącach terapii anakinrą. Leczenie anakinrą w ciągu 6 miesięcy od diagnozy AOSD rozpoczęto u 40 (28,4%) pacjentów, a u 65 (46,1%) w ciągu pierwszych 12 miesięcy choroby. W 19 (13,5%) przypadków anakinrę stosowano w 1 linii leczenia zaraz po NLPZ i GKS, w 93 (66%) przypadkach jako pierwszy lek biologiczny po syntetycznych DMARDs, a w 29 (20,6%) przypadków również po leczeniu biologicznym. Mediana czasu trwania choroby na początku terapii anakinrą wynosiła: a) 2 (IQR = 3) miesiące wśród pacjentów rozpoczynających trapię anakinrą w ciągu pierwszych 6 miesięcy aktywności choroby i 28,5 (IQR = 71,25) miesięcy wśród pacjentów leczonych później ANK; b) 5 (IQR = 7) miesięcy wśród pacjentów rozpoczynających leczenie anakinra w ciągu pierwszych 12 miesięcy od początku AOSD i 56 (IQR = 84) miesięcy wśród pacjentów przechodzących później terapię anakinrą; c) 3 (IQR = 8) miesiące wśród pacjentów stosujących anakinrę wkrótce po NLPZ i GKS, 15 (IQR = 51) miesięcy wśród pacjentów leczonych anakinrą po wprowadzeniu cDMARD i 69,5 (IQR = 164,75) miesięcy wśród pacjentów poddawanych leczeniu anakinrą po cDMARDs i innych lekach biologicznych. Zastosowane dawki odpowiadały standardowemu dawkowaniu anakinry tj. 100 mg / dobę u 128 (90,8%) pacjentów, podczas gdy 4 (2,8%) pacjentów było leczonych wyższymi dawkami (200 mg / dobę), a 9 (6,4%) mniejszymi niż standardowe dawkami (100 mg co drugi dzień lub mniej). Tabela 98. Skuteczność anakinry w leczeniu pacjentów z AOSD - informacje o różnych odpowiedziach w objawach stawowych między pacjentami leczonymi anakinrą nie później niż 6 miesięcy (część górna) i nie później niż 12 miesięcy (część dolna) od początku AOSD w porównaniu z pacjentami rozpoczynającymi leczenie później [47]. <table><tr><th>Parametr</th><th>Grupy</th><th>Wartość wyjściowa</th><th>Wartość p</th><th>Po 3 miesiącach</th><th>Wartość p</th><th>Po 6 miesiącach</th><th>Wartość p</th><th>Po 12 miesiącach</th><th>Wartość p</th></tr><tr><td rowspan="2">Wynik układowy*; średnia (SD)</td><td><6 miesięcy</td><td>6,3 (1,8)</td><td rowspan="2">0,006</td><td>0,96 (1,0)</td><td rowspan="2">0,67</td><td>0,64 (0,99)</td><td rowspan="2">0,02</td><td>0,47 (1,07)</td><td rowspan="2">0,89</td></tr><tr><td>>6 miesięcy</td><td>5,2 (1,9)</td><td>0,96 (1,4)</td><td>0,52 (1,19)</td><td>0,63 (1,21)</td></tr><tr><td>Tkliwe stawv.</td><td><6</td><td>7.5 (6.6)</td><td>0.81</td><td>1.9 (3.3)</td><td>0.92</td><td>0.7 (1.4)</td><td>0.33</td><td>1.8 (5.4)</td><td>0.07</td></tr></table>	Parametr	Grupy	Wartość wyjściowa	Wartość p	Po 3 miesiącach	Wartość p	Po 6 miesiącach	Wartość p	Po 12 miesiącach	Wartość p	Wynik układowy*; średnia (SD)	<6 miesięcy	6,3 (1,8)	0,006	0,96 (1,0)	0,67	0,64 (0,99)	0,02	0,47 (1,07)	0,89	>6 miesięcy	5,2 (1,9)	0,96 (1,4)	0,52 (1,19)	0,63 (1,21)	Tkliwe stawv.	<6	7.5 (6.6)	0.81	1.9 (3.3)	0.92	0.7 (1.4)	0.33	1.8 (5.4)	0.07	
Parametr	Grupy	Wartość wyjściowa	Wartość p	Po 3 miesiącach	Wartość p	Po 6 miesiącach	Wartość p	Po 12 miesiącach	Wartość p																												
Wynik układowy*; średnia (SD)	<6 miesięcy	6,3 (1,8)	0,006	0,96 (1,0)	0,67	0,64 (0,99)	0,02	0,47 (1,07)	0,89																												
	>6 miesięcy	5,2 (1,9)		0,96 (1,4)		0,52 (1,19)		0,63 (1,21)																													
Tkliwe stawv.	<6	7.5 (6.6)	0.81	1.9 (3.3)	0.92	0.7 (1.4)	0.33	1.8 (5.4)	0.07																												

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Metodyka badania i wyniki										Wnioski
	średnia (SD)	miesiące									
		>6 miesiące	6,8 (5,9)		2,0 (3,0)		1,2 (3,1)		0,5 (1,4)		
	Obrzęknięte stawy, średnia (SD)	<6 miesiące	3,4 (4,3)	0,63	0,4 (1,0)	0,01	0,0 (0,0)	0,23	0,4 (2,0)	0,45	
		>6 miesiące	3,1 (4,4)		0,6 (1,3)		0,5 (1,6)		0,2 (0,6)		
	DAS2-CRP, średnia (SD)	<6 miesiące	4,6 (1,7)	0,50	1,8 (0,9)	0,66	1,7 (1,0)	0,65	1,6 (0,9)	0,27	
		>6 miesiące	4,6 (1,4)		2,5 (0,9)		1,8 (0,8)		1,9 (1,4)		
	Wynik układowy*; średnia (SD)	<12 miesiące	6,2 (1,8)	<0,001	1,00 (1,06)	0,78	0,67 (1,1)	0,22	0,57 (1,2)	0,37	
		>12 miesiące	5,0 (1,8)		0,93 (1,23)		0,53 (1,01)		0,48 (1,04)		
	Tkliwe stawy, średnia (SD)	<12 miesiące	5,3 (5,2)	0,03	2,0 (3,2)	0,94	0,9 (2,4)	0,76	0,4 (0,9)	0,14	
		>12 miesiące	7,8 (6,7)		1,9 (2,8)		1,1 (3,1)		1,4 (4,5)		
	Obrzęknięte stawy, średnia (SD)	<12 miesiące	2,1 (3,2)	0,03	0,7 (1,5)	0,09	0,4 (1,2)	0,54	0,2 (0,6)	0,73	
		>12 miesiące	3,8 (4,9)		0,4 (1,0)		0,3 (1,5)		0,3 (1,5)		
	DAS2-CRP, średnia (SD)	<12 miesiące	4,3 (1,4)	0,04	2,3 (1,2)	0,75	1,8 (1,0)	0,77	1,5 (0,9)	0,14	
		>12 miesiące	4,8 (1,6)		2,4 (1,1)		1,9 (1,0)		1,8 (1,2)		
*wartość Pouchot.											
Tabela 99. Skuteczność anakinry w leczeniu pacjentów z AOSD - różnice dotyczące wyniku Pouchota zmodyfikowanego przez Rau i wsp. (wynik układowy), zajęcie stawów i redukcja dawki GKS między pacjentami leczonymi anakinrą w ramach pierwszej linii leczenia a pacjentami uprzednio leczonymi konwencjonalnymi DMARDs (cDMARD) lub cDMARD + innymi lekami biologicznymi [47].											
				Anakinra 1 linii leczenia *(grupa 1)	Anakinra po cDMARDs (grupa 2)	Anakinra po cDMARDs i lekach biologicznych (grupa 3)	Wartość p*				
	Wynik układowy – wartość wyjściowa	Wyjściowo		5,8 (1,4)	5,5 (1,9)	5,2 (1,0)	0,17				
	Zmiana wyniku układowego, średnia (SD) [%]^	3 miesiące		5,3 (2,0) [91,4%]	4,6 (2,0) [83,6%]	3,3 (2,1) [53,5%]	0,01				
		6 miesięcy		5,4 (1,5) [93,1%]	4,9 (2,2) [89,1%]	4,5 (1,0) [86,5%]	0,02				
		12 miesięcy		5,7 (1,2) [98,3%]	4,9 (2,5) [89,1%]	5,0 (1,2) [96,2%]	0,04				

Referencja	Metodyka badania i wyniki						Wnioski			
	Tkliwe stawy, średnia (SD) [%]^	Wyjściowo	6,9 (6,0)	6,1 (4,9)	4,5 (3,4)	0,91				
		3 miesiące	0,8 (1,4) [86,4%]	2,1 (2,4) [65,5%]	2,0 (1,8) [55,5%]	0,50				
		6 miesięcy	0,2 (0,7) [97,1%]	2,0 (3,1) [67,2%]	1,0 (1,4) [77,7%]	0,049				
		12 miesięcy	1,5 (3,9) [78,2%]	0,8 (3,1) [86,8%]	0,5 (1,0) [88,8%]	0,85				
	Obrzęknięte stawy, średnia (SD) [%]^	Wyjściowo	3,8 (4,2)	3,4 (4,5)	3,5 (3,8)	0,36				
		3 miesiące	0,3 (0,7) [92,1%]	0,4 (1,3) [88,2%]	2,0 (1,8) [42,8%]	0,001				
		6 miesięcy	0,0 (0) [100%]	0,2 (1,0) [94,1%]	0,8 (1,5) [77,1%]	<0,0001				
		12 miesięcy	0,7 (2,6) [81,5%]	0,1(0,2) [97,0%]	0,5 (1,0) [85,7%]	0,08				
	DAS28-CRP, średnia (SD) [%]^	Wyjściowo	5,0 (1,5)	4,3 (1,5)	3,4 (0,8)	0,59				
		3 miesiące	1,9 (0,9) [62,0%]	2,4 (1,0) [44,1%]	2,4 (0,6) [29,4%]	0,22				
		6 miesięcy	1,6 (0,8) [68,0%]	2,1 (0,9) [51,1%]	2,1 (0,6) [38,2%]	0,047				
		12 miesięcy	1,4 (0,6) [72,0%]	1,8 (0,8) [58,1%]	1,8 (0,6) [47,0%]	0,50				
	GKS mg/dobę	Wyjściowo	32,9 (14,4)	16,8 (15,1)	8,1 (3,8)	0,001				
	Zmiana dawkowania GKS, mg/dobę, średnia (SD) [%]^	3 miesiące	22,1 (11,0) [67,2%]	7,9 (15,8) [47,0%]	0,6 (1,2) [7,4%]	<0,0001				
		6 miesięcy	29,2 (14,3) [88,8%]	11,7 (16,6) [69,6%]	3,3 (4,7) [40,8%]	<0,0001				
		12 miesięcy	31,1 (14,2) [94,5%]	13,8 (15,9) [82,1%]	5,1 (4,5) [63%]	0,004				

*wartość p obliczona testem ANOVA lub Kruskal-Wallis; ^% redukcja w porównaniu do wartości wyjściowych.

Tabela 100. Objawy kliniczne i laboratoryjne na początku leczenia anakinrą (ANK) wśród pacjentów poddawanych terapii anakinrą w ciągu i po 6 miesiącach od wystąpienia AOSD, pacjenci rozpoczynający terapię anakinrą w ciągu i po 12 miesiącach od wystąpienia AOSD, pacjenci leczeni ANK przed obydwoma cDMARD i lekami biologicznymi (najpierw ANK), pacjenci leczeni anakinrą po niepowodzeniu cDMARD i przed jakimkolwiek innym lekiem biologicznym (cDMARDs → ANK) oraz pacjenci, którym wcześniej podawano zarówno cDMARDs, jak i inne leki biologiczne (cDMARDs → leki biologiczne → ANK) [47].

Objawy kliniczne, n (%)	Opóźnienie <6 miesięcy (N=40)	Opóźnienie >6 miesięcy (N=101)	Wartość p	Opóźnienie <12 miesięcy (N= 65)	Opóźnienie >12 miesięcy (N=76)	Wartość p	najpierw ANK (N=19)	cDMARDs → ANK (N=93)	cDMARDs → leki biologiczne → ANK (N=27)	Wartość p
Gorączka	39 (97,5%)	97 (96%)	0,67	62 (95,4%)	74 (97,4%)	0,53	18 (94,7%)	89 (95,7%)	27 (100%)	0,64
Wysypka skórna	37 (9,5%)	67 (68,3%)	0,001	56 (86,2%)	48 (63,2%)	0,002	18 (94,7%)	69 (74,2%)	15 (55,6%)	0,0002
Zapalenie opłucnej	11 (27,5%)	10 (10%)	0,008	15 (23,1%)	6 (7,9%)	0,012	4 (21,1%)	14 (15,1%)	3 (11,1%) ² (7,4%)	0,63
Zapalenie płuc	3 (7,5%)	7 (6,9%)	0,91	5 (7,7%)	5 (6,6%)	0,80	4 (21,1%)	4 (4,3%)	2 (7,4%)	0,03
Zapalenie osierdzia	12 (30%)	14 (13,9%)	0,026	13 (20%)	13 (17,1%)	0,66	5 (26,3%)	18 (19,4%)	3 (11,1%)	0,35
Zapalenie ę węzłów chłonnych	24 (60%)	49 (48,5%)	0,22	42 (64,6%)	31 (40,8%)	0,005	13 (68,4%)	46 (49,5%)	12 (44,4%)	0,24

Referencja	Metodyka badania i wyniki											Wnioski
	Zajęcie wątroby	20 (50%)	46 (45,5%)	0,63	34 (52,3%)	32 (43,8%)	0,23	11 (57,9%)	44 (47,3%)	10 (37%)	0,59	
	Ból gardła	25 (62,5%)	51 (50,5%)	0,20	42 (64,6%)	34 (42,1%)	0,018	12 (63,2%)	53 (57%)	9 (33,5%)	0,06	
	Zapalenie stawów	26 (65%)	73 (72,3%)	0,40	44 (67,7%)	55 (72,4%)	0,58	11 (57,9%)	64 (68,8%)	23 (85,2%)	0,11	
	Mialgia	34 (85%)	71 (70,3%)	0,07	51 (78,5%)	54 (71,1%)	0,32	14 (73,7%)	72 (77,4%)	18 (66,7%)	0,52	
	Leukocytoza	31 (77,5%)	68 (67,3%)	0,23	52 (80%)	47 (61,8%)	0,019	15 (78,9%)	66 (71%)	16 (59,3%)	0,33	
	Zwiększony poziom ferrytyny w surowicy	30 (75%)	66 (65,3%)	0,27	49 (75,4%)	47 (61,8%)	0,08	14 (73,7%)	61 (65,6%)	20 (74,1%)	0,61	
	Zwiększony ESR	34 (85%)	87 (86,1%)	0,86	57 (87,7%)	64 (84,2%)	0,56	19 (100%)	78 (83,9%)	22 (81,5%)	0,11	
	Zwiększony poziom CRP	40 (100%)	89 (88,1%)	0,023	63 (96,9%)	66 (86,8%)	0,032	19 (100%)	86 (92,5%)	22 (81,5%)	0,07	
Wartość p obliczona testem Chi kwadrat lub testem dokładnym Fishera.												
Nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności anakinry i częstości pierwotnej lub wtórnej nieskuteczności u pacjentów rozpoczynających terapię analizowaną interwencją w ciągu 6 miesięcy (odpowiednio $p = 0,19$, $p = 0,14$ i $p = 0,81$) lub 12 miesięcy ($p = 0,37$, $p = 0,23$ i $p = 0,81$, odpowiednio) od początku AOSD w porównaniu z pacjentami rozpoczynającymi leczenie anakinrą później; nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności anakinry i pierwotnej lub wtórnej nieskuteczności w różnych liniach leczenia (odpowiednio $p = 0,06$, $p = 0,19$ i $p = 0,13$). Pacjenci rozpoczynający terapię anakinrą w ciągu 6 i 12 miesięcy od wystąpienia AOSD wykazywali znacznie szybsze obniżenie ESR i białka CRP niż obserwowano wśród pacjentów poddawanych leczeniu anakinrą po 6 i 12 miesiącach. Liczba obrzękniętych stawów podczas wizyty kontrolnej po 3 miesiącach była istotnie niższa wśród pacjentów poddawanych terapii anakinrą w ciągu 6 miesięcy od wystąpienia AOSD ($p = 0,01$), podczas gdy nie stwierdzono istotności w ocenach po 6 i 12 miesiącach($p = 0,23$ i $p = 0,45$). Podczas wizyt w 3 i 6 miesiącu liczba obrzękniętych stawów była istotnie większa wśród pacjentów leczonych wcześniej konwencjonalnymi i biologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby w porównaniu z pacjentami leczonymi wcześniej tylko konwencjonalnymi DMARDs ($p < 0,017$). <u>Profil bezpieczeństwa [37]:</u> Ogółem 25 (17,7%) pacjentów przerwało terapię anakinrą z powodu zdarzeń niepożądanych, do których należały: - reakcje w miejscu podania u 10 (7,1%) pacjentów; - uogólniona wysypka pokrzywkowa u 6 (6,3%) pacjentów; - leukopenia/obniżona liczba płytek krwi u 2 (1,4%) pacjentów; - obrzęk naczyń ruchomy u 2 (1,4%) pacjentów; - MAS u 2 (1,4%) pacjentów; - infekcje u 1 (0,7%) pacjenta; - zaburzenia limfoproliferacyjne u 1 (0,7%) pacjenta; - eozynofilia u 1 (0,7%) pacjenta.												
Cavalli i wsp. 2013-2015	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, jednoośrodkowe, retrospektywne, w którym oceniano efekty stosowania leków biologicznych, głównie anakinry, w populacji pacjentów z AOSD (N=20), opornym na leczenie NLPZ, GKS i DMARDs (głównie MTX), stosowanymi przez co najmniej 6											Zastosowanie anakinry w populacji pacjentów z AOSD

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
[49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53]	miesiący. Do analizowanych leków biologicznych należała anakinra stosowana w dawce 100 mg/dobę jako początkowa terapia biologiczna u 16 pacjentów, etanercept u 4 chorych. U osób, u których nie odnotowano zadowalającej odpowiedzi na leczenie możliwa była zmiana terapii na inny lek biologiczny o innym mechanizmie działania (w tym również na tocilizumab, adalimumab). Ogólnie 12 pacjentów uzyskało kliniczną odpowiedź na leczenie po zastosowaniu jednego leku biologicznego, a u 8 konieczna była zmiana terapii na inny lek biologiczny. Finalnie wszystkich 20 pacjentów stosowało anakinrę, w tym 16 w ramach I linii leczenia biologicznego a 4 w ramach kolejnych linii leczenia biologicznego (najczęściej po niepowodzeniu leczenia etanerceptem). Pacjenci mogli jednocześnie stosować GKS (prednizon) i/lub DMARD (głównie MTX). Okres obserwacji wynosił od 1 roku do 9 lat, a okres terapii anakinrą od 3 do 102 miesięcy. Wyniki przedstawiono zarówno w populacji ogólnej chorych z AOSD jak i w subpopulacji z AOSD o przebiegu przewlekłym, stawowym lub systemowym, bez przewlekłych objawów stawowych. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii przeprowadzono dla każdego cyklu leczenia; definiowanego jako jakakolwiek terapia, która była stosowana w niezmiennionej formie przez pacjenta przez co najmniej 2 miesiące. Całkowitą odpowiedź na leczenie [remisję choroby] definiowano jako brak objawów stawowych lub systemowych z normalizacją poziomu markerów stanu zapalnego (CRP, ESR) z redukcją o co najmniej 50% dawki stosowanych GKS przez co najmniej 2 miesiące; w przypadku pacjentów z przebiegiem stawowym dodatkowo wymagane było zahamowanie progresji uszkodzenia stawów w badaniu radiograficznym w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i w czasie okresu obserwacji. Częściową odpowiedź na leczenie [częściową remisję] definiowano jako kliniczną poprawę bez normalizacji poziomu markerów stanu zapalnego lub bez redukcji o co najmniej 50% dawki stosowanych GKS. Niepowodzenie leczenia definiowano jako utrzymywanie się objawów choroby lub konieczność zwiększenia dawki GKS [prednizonu ≥ 15 mg/dobę] w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia terapii. W ocenie odpowiedzi na leczenie nie uwzględniono analizy poziomu ferrytyny, ponieważ poziom tego markera obniża się bardzo powoli w trakcie terapii, stąd jego istotne zmiany byłyby potencjalnie trudne do odnotowania w założonym okresie obserwacji. Pacjenci byli poddawani co miesiąc kontroli, przeprowadzonej przez reumatologa; co 6 miesięcy przeprowadzano ocenę radiologiczną stawów. Wszyscy pacjenci byli poinstruowani o notowaniu wszystkich zdarzeń niepożądanych. Zebrane dane analizowano przy zastosowaniu dwustronnego testu dokładnego Fishera i testu Wilcozona dla par obserwacji. <u>Wyniki badania opisano przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowej [49], która zawierała najpełniejsze i najaktualniejsze dane dotyczące 20 pacjentów z AOSD, leczonych w ośrodku klinicznym.</u> <u>Skuteczność:</u> Niezależnie od linii leczenia biologicznego finalnie anakinrę zastosowano u wszystkich 20 pacjentów (20 kursów leczenia); etanercept, tocilizumab i adalimumab stosowano odpowiednio w sześciu, czterech i jednym kursie terapii. Zdecydowaną większość odpowiedzi na leczenie uzyskano u chorych leczonych anakinrą (16 z 20 odpowiedzi, 80%), które wystąpiły w ciągu kilku dni od rozpoczęcia terapii. Szczególnie wysoką skuteczność anakinry wykazano u pacjentów z układowymi objawami AOSD (11 całkowitych odpowiedzi na leczenie [remisji choroby] u 11/12 pacjentów (92%), w porównaniu z chorymi z dominującymi objawami stawowymi (trzy remisje choroby - 37%; dwie częściowe remisje - 25%; trzy niepowodzenia leczenia - 37%). Co istotne, anakinra była również skuteczna w szczególnie ciężkich przypadkach AOSD, u pacjentów u których wcześniej rozwinęła się zakrzepowa plamica małopłytkowa i MAS. Stosowanie anakinry było możliwe w monoterapii u 5 pacjentów (25%), spośród których 2 uzyskało całkowitą remisję choroby, co pozwoliło na zakończenie terapii anakinrą. Z uwagi na to, że nie ma aktualnie kryteriów definiujących, kiedy należy zaprzestać lub ograniczyć dawkę stosowanych leków biologicznych w sytuacji poprawy stanu pacjenta, w badaniu	opornym na terapię GKS i DMARD wiąże się z wysoką szansą na uzyskanie całkowitej remisji choroby, która jest możliwa do utrzymania w długim okresie obserwacji. Korzystny efekt terapeutyczny anakinry był większy w subpopulacji chorych z dominującymi objawami układowymi w porównaniu z objawami stawowymi (całkowita remisja choroby: >90% vs 37,5%). Dodatkowo analizowana terapia pozwala znacząco zmniejszyć lub wręcz odstawić stosowane jednocześnie GKS (prednizon) lub DMARDs (MTX). W czasie obserwacji u 10% pacjentów leczonych anakinrą wystąpił półpasiec, po wyleczeniu którego nadal kontynuowano terapię.

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski																
	przyjęto, że musi to być okres co najmniej 6 miesięcy, w trakcie których osiągnięta jest remisja choroby. Pacjenci, którzy po 6 miesiącach stosowania anakinry nadal utrzymywali całkowitą remisję choroby, przegrali jej stosowanie bez pojawienia się objawów choroby. Czterej pacjenci (jeden z dominującymi objawami układowymi i trzej ze stawowymi) nie zareagowali na terapię anakinrą. Z grupy tej, trzech chorych uzyskało odpowiedź na leczenie tocilizumabem, a jeden adalimumabem. Tocilizumab zastosowano ogółem u czterech pacjentów, w wyniku czego uzyskano dwie całkowite remisje choroby (jeden pacjent z objawami stawowymi i jeden z układowymi), jedną częściową remisję (pacjent z objawami stawowymi) i jedno niepowodzenie leczenia (pacjent z objawami układowymi). Tabela 101. Skuteczność anakinry w leczeniu pacjentów z AOSD opornym na leczenie, w zależności od dominujących objawów choroby [49]. <table><tr><th>Objawy dominujące</th><th>Całkowita remisja, n (%)*</th><th>Częściowa remisja, n (%)*</th><th>Niepowodzenie terapii, n (%)*</th></tr><tr><td>Ogólna populacja (N=20)</td><td>14 (70%)</td><td>2 (10%)</td><td>4 (20%)</td></tr><tr><td>Objawy układowe (N=12)</td><td>11 (92%)</td><td>0 (0%)</td><td>1 (8%)</td></tr><tr><td>Objawy stawowe (N=8)</td><td>3 (37,5%)</td><td>2 (25%)</td><td>3 (37,5%)</td></tr></table> *% obliczony przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. Dziewiętnastu pacjentów otrzymywało doustne GKS (prednizon) przed inicjacją stosowania leków biologicznych. U siedmiu pacjentów leczonych anakinrą i u jednego pacjenta leczonego tocilizumabem, leczenie GKS zostało przerwane bez ponownego pojawienia się nawrotu choroby; zmniejszenie o 25% dawki GKS było możliwe u ośmiu pacjentów otrzymujących anakinrę, u dwóch pacjentów otrzymujących tocilizumab, oraz u jednego pacjenta otrzymującego adalimumab (mediana dawki prednizonu przed terapią lekami biologicznymi: 20 mg; po terapii: 2,5 mg; p <0,0001). Siedemnastu pacjentów stosowało jeden lub więcej DMARD w czasie rozpoczęcia terapii lekiem biologicznym (najczęściej MTX – 15 chorych, a następnie cyklosporyną A – 8 chorych). Przerwanie lub zmniejszenie dawki MTX po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej na leczenie było możliwe u dziewięciu pacjentów otrzymujących anakinrę, u dwóch pacjentów otrzymujących tocilizumab i u jednego pacjenta otrzymującego adalimumab (mediana dawki MTX przed terapią lekami biologicznymi: 13,75 mg / tydzień; po terapii: 5 mg / tydzień; p <0,05). Uzyskanie odpowiedzi na leczenie doprowadziło do zaprzestania stosowania cyklosporyny A u łącznie 5 pacjentów (62%), w tym u czterech otrzymujących anakinrę i jednego otrzymującego tocilizumab. <u>Profil bezpieczeństwa</u> Trzech pacjentów doświadczyło reaktywacji utajonego półpaśca [wirusa ospy] (ogółem 15% leczonych przypadków, w tym dwóch pacjentów otrzymujących anakinrę i jeden otrzymujący tocilizumab), który ustąpił po odstawieniu leku biologicznego i nie uaktywnił się po jego ponownym podaniu. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obserwowano u dwóch pacjentów otrzymujących anakinrę. Anakinra została podana ciężarnej pacjentce (do 9 tygodnia ciąży) z bez negatywnych skutków.	Objawy dominujące	Całkowita remisja, n (%)*	Częściowa remisja, n (%)*	Niepowodzenie terapii, n (%)*	Ogólna populacja (N=20)	14 (70%)	2 (10%)	4 (20%)	Objawy układowe (N=12)	11 (92%)	0 (0%)	1 (8%)	Objawy stawowe (N=8)	3 (37,5%)	2 (25%)	3 (37,5%)	
Objawy dominujące	Całkowita remisja, n (%)*	Częściowa remisja, n (%)*	Niepowodzenie terapii, n (%)*															
Ogólna populacja (N=20)	14 (70%)	2 (10%)	4 (20%)															
Objawy układowe (N=12)	11 (92%)	0 (0%)	1 (8%)															
Objawy stawowe (N=8)	3 (37,5%)	2 (25%)	3 (37,5%)															
Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015 [54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55]	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, wielośrodkowe, retrospektywne, przeprowadzone w populacji pacjenów z AOSD (N=41), opornym na leczenie (leczonym bezskutecznie) syntetycznymi lekami immunosupresyjnymi (głównie MTX), a u niektórych również lekami biologicznymi, i/lub u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w trakcie takiej terapii. Wszyscy pacjenci stosowali anakinrę wyjściowo w dawce 100 mg/dobę; jednocześnie możliwe było stosowanie GKS i DMARD. Dane zbierano za pomocą wcześniej sporządzonego protokołu. Gorączkę definiowano jako temperaturę ciała ≥38°C, w tygodniu przed badaniem. Objawy stawowe obejmowały ból i/lub zapalenie stawów. Wysypkę skórną stwierdzano, jeśli u pacjentów występowała wysypka w kolorze	Terapia anakinrą wiąże się z szybką i długo utrzymującą się poprawą parametrów klinicznych i laboratoryjnych, w populacji pacjentów z AOSD opornym na terapię																

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
	łososiowym, plamistym lub plamisto-grudkowym głównie na tułowie i kończynach. Hepatomegalię i powiększenie śledziony stwierdzano, jeśli potwierdzono powiększenie wątroby lub śledziony za pomocą badania USG lub tomografii komputerowej. Limfadenopatię definiowano jako powiększenie węzłów chłonnych w co najmniej 2 różnych miejscach. Zapalenie osierdzia rozpoznawano, jeśli pacjent doświadczał bólu w klatce piersiowej i występowało tarcie osierdziejowe lub wysięk udokumentowany za pomocą echokardiogramu. Zapalenie opłucnej identyfikowano jako obecność bólu opłucnej i wysięku opłucnej. Poprawę objawów klinicznych stwierdzano w przypadku ustąpienia klinicznych objawów choroby w czasie okresu obserwacji. Anemię zdefiniowano jako poziom hemoglobiny ≤ 11 g/dl. Leukocytozę jako liczba białych krwinek $\geq 11\ 000$ / mm³. Wskaźnik ESR uznano za podwyższony w sytuacji, gdy wynosił >20 lub >25 mm / godzinę odpowiednio dla mężczyzn lub kobiet. CRP było zdefiniowane jako podwyższone, gdy było wyższe niż 0,5 mg / dl. Wysoki poziom ferrytyny w surowicy zdefiniowano jako poziom ferrytyny w surowicy 200 ng / ml. Dane pozyskiwano z dokumentacji pacjentów. <u>Wyniki badania opisano przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowej [54], która zawierała najpełniejsze i najaktualniejsze dane dotyczące 41 pacjentów z AOSD.</u> <u>Skuteczność</u> Wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem terapii anakinrą, oprócz stosowania GKS, otrzymywali również tradycyjne syntetyczne leki immunosupresyjne, a 48,8% również terapie biologiczne. Anakinra stosowana była w monoterapii u 12/41 pacjentów, a u pozostałych w skojarzeniu z tradycyjnymi syntetycznymi lekami immunosupresyjnymi (głównie MTX). W momencie rozpoczęcia terapii anakinrą najczęstszymi cechami klinicznymi AOSD były objawy stawowe (n=36), gorączka (n=32), wysypka skórna (n=24), powiększenie węzłów chłonnych (n=11), hepatomegalia (n=11), splenomegalia (n=11), zapalenie osierdzia (n=8) i zapalenie opłucnej (n=6). Większość pacjentów miała także nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, w tym podwyższony ESR (n=32) lub CRP (n=37), anemię (n=23) i leukocytozę (n=27). Po terapii anakinrą większość chorych doświadczyła poprawy objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych. Istotna klinicznie poprawa była widoczna w 1. miesiącu terapii i utrzymywała się w dalszym okresie obserwacji (do 1 roku). Po 1 roku terapii anakinrą odsetek pacjentów: - z objawami stawowymi z wyjściowo 87,8% na początku do 41,5% chorych; - z objawami skórnymi z wyjściowo 58,5% do 7,3%; - z gorączką z wyjściowo 78% do 14,6%; - z powiększeniem węzłów chłonnych z wyjściowo 26,8% do 4,9%; - w podniesionym poziomie białka CRP z wyjściowo 90,2% do 46,3%; - ze zwiększonym wskaźnikiem ESR z wyjściowo 78% do 22%; - ze zwiększoną liczbą białych krwinek z wyjściowo 65,9% do 14,6%; - z anemią z wyjściowo 56,1% do 9,8%; - z podwyższonym poziomem ferrytyny w surowicy z wyjściowo od 63,4% do 36,6% chorych. Po 1 roku terapii anakinrą mediana [IQR] dawki prednizonu została zmniejszona z wyjściowo 20 [11,3–47,5] mg / dzień do 5 [0–10] mg / dzień. Odnotowano również znaczne istotne statystycznie zmniejszenie zużycia GKS, gdy porównano początkową dawkę prednizonu z dawkami przyjmowanymi po 1 miesiącu (p <0,01), po 3 miesiącach (p <0,01), po 6 miesiącach (p <0,01) i odpowiednio po 12 miesiącach (p <0,01) terapii. Po 1 roku od rozpoczęcia terapii anakinrą 14 pacjentów (34%) przerwało stosowanie tego leku, w tym z powodu remisji choroby (n=1), zdarzeń	standardowymi lekami immunosupresyjnymi, jak również lekami biologicznymi. Jednakże, objawy stawowe są bardziej oporne na terapię niż objawy układowe.

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski																																																																																																			
	niepożądanych (n=5), braku skuteczności terapii (n=7) i chęci zajścia w ciążę (n=1). Tabela 102. Dawkowanie anakinry w zależności od długości terapii w populacji pacjentów z AOSD [28]. <table><tr><th>Dawka anakinry</th><th>Wyjściowo, n (%)</th><th>Po 1 roku terapii anakinrą, n (%)</th></tr><tr><td>100 mg/dobę</td><td>41 (100%)</td><td>22 (53,7%)</td></tr><tr><td>100 mg/48 godz.</td><td>0 (0%)</td><td>3 (7,3%)</td></tr><tr><td>100 mg/72 godz.</td><td>0 (0%)</td><td>1 (2,4%)</td></tr><tr><td>100 mg/2x w tygodniu</td><td>0 (0%)</td><td>1 (2,4%)</td></tr></table> Tabela 103. Objawy kliniczne choroby i wyniki parametrów badań laboratoryjnych przed i podczas terapii anakinrą w populacji pacjentów z AOSD [28]. <table><tr><th>Parametr</th><th>Wyjściowo, N=41</th><th>Po 1 miesiącu terapii, N=41</th><th>Po 3 miesiącu terapii, N=37</th><th>Po 6 miesiącach terapii, N=32</th><th>Po 12 miesiącach terapii, N=27</th></tr><tr><td>Objawy stawowe (%)</td><td>87,8%</td><td>48,7%</td><td>41,5%</td><td>39%</td><td>41,5%</td></tr><tr><td>Gorączka (%)</td><td>78%</td><td>17,1%</td><td>12,2%</td><td>10%</td><td>14,6%</td></tr><tr><td>Objawy skórne (%)</td><td>58,5%</td><td>9,8%</td><td>10%</td><td>4,9%</td><td>7,3%</td></tr><tr><td>Powiększenie węzłów chłonnych (%)</td><td>26,8%</td><td>7,3%</td><td>4,9%</td><td>4,9%</td><td>4,9%</td></tr><tr><td>Splenomegalia i/lub hepatomegalia (%)</td><td>31,7%</td><td>19,5%</td><td>14,6%</td><td>12,2%</td><td>5,6%</td></tr><tr><td>Zapalenie opłucnej i/lub zapalenie osierdzia (%)</td><td>19,5%</td><td>7,3%</td><td>2,4%</td><td>2,4%</td><td>2,4%</td></tr><tr><td colspan="6">Parametry laboratoryjne</td></tr><tr><td>Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/dl]</td><td>10,9 (2,1)</td><td>12,1 (2,2)*</td><td>12,7 (2,2)*</td><td>12,9 (2)*</td><td>13 (2)*</td></tr><tr><td>Anemia (%)</td><td>56,1%</td><td>26,8%</td><td>17,1%</td><td>12,2%</td><td>9,8%</td></tr><tr><td>Liczba leukocytów/mm³, średnia (SD)</td><td>15120,7 (7752,3)</td><td>8606,6 (4515,1)</td><td>8679,3 (4122,8)</td><td>8246,1 (3602,8)</td><td>8300 (3853,4)</td></tr><tr><td>Leukocytoza, (%)</td><td>65,9%</td><td>19,5%*</td><td>22%*</td><td>14,6%*</td><td>14,6%*</td></tr><tr><td>Poziom CRP, mediana (IQR), [mg/dl]</td><td>8,9 (4,4-14,9)</td><td>1,1 (0,2-4,3)*</td><td>0,7 (0,1-1,9)*</td><td>0,5 (0,1-1,8)*</td><td>0,5 (0,1-3)*</td></tr><tr><td>Wysoki poziom CRP (%)</td><td>90,2%</td><td>51,2%</td><td>53,7%</td><td>51,2%</td><td>46,3%</td></tr></table>	Dawka anakinry	Wyjściowo, n (%)	Po 1 roku terapii anakinrą, n (%)	100 mg/dobę	41 (100%)	22 (53,7%)	100 mg/48 godz.	0 (0%)	3 (7,3%)	100 mg/72 godz.	0 (0%)	1 (2,4%)	100 mg/2x w tygodniu	0 (0%)	1 (2,4%)	Parametr	Wyjściowo, N=41	Po 1 miesiącu terapii, N=41	Po 3 miesiącu terapii, N=37	Po 6 miesiącach terapii, N=32	Po 12 miesiącach terapii, N=27	Objawy stawowe (%)	87,8%	48,7%	41,5%	39%	41,5%	Gorączka (%)	78%	17,1%	12,2%	10%	14,6%	Objawy skórne (%)	58,5%	9,8%	10%	4,9%	7,3%	Powiększenie węzłów chłonnych (%)	26,8%	7,3%	4,9%	4,9%	4,9%	Splenomegalia i/lub hepatomegalia (%)	31,7%	19,5%	14,6%	12,2%	5,6%	Zapalenie opłucnej i/lub zapalenie osierdzia (%)	19,5%	7,3%	2,4%	2,4%	2,4%	Parametry laboratoryjne						Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/dl]	10,9 (2,1)	12,1 (2,2)*	12,7 (2,2)*	12,9 (2)*	13 (2)*	Anemia (%)	56,1%	26,8%	17,1%	12,2%	9,8%	Liczba leukocytów/mm ³ , średnia (SD)	15120,7 (7752,3)	8606,6 (4515,1)	8679,3 (4122,8)	8246,1 (3602,8)	8300 (3853,4)	Leukocytoza, (%)	65,9%	19,5%*	22%*	14,6%*	14,6%*	Poziom CRP, mediana (IQR), [mg/dl]	8,9 (4,4-14,9)	1,1 (0,2-4,3)*	0,7 (0,1-1,9)*	0,5 (0,1-1,8)*	0,5 (0,1-3)*	Wysoki poziom CRP (%)	90,2%	51,2%	53,7%	51,2%	46,3%	
Dawka anakinry	Wyjściowo, n (%)	Po 1 roku terapii anakinrą, n (%)																																																																																																			
100 mg/dobę	41 (100%)	22 (53,7%)																																																																																																			
100 mg/48 godz.	0 (0%)	3 (7,3%)																																																																																																			
100 mg/72 godz.	0 (0%)	1 (2,4%)																																																																																																			
100 mg/2x w tygodniu	0 (0%)	1 (2,4%)																																																																																																			
Parametr	Wyjściowo, N=41	Po 1 miesiącu terapii, N=41	Po 3 miesiącu terapii, N=37	Po 6 miesiącach terapii, N=32	Po 12 miesiącach terapii, N=27																																																																																																
Objawy stawowe (%)	87,8%	48,7%	41,5%	39%	41,5%																																																																																																
Gorączka (%)	78%	17,1%	12,2%	10%	14,6%																																																																																																
Objawy skórne (%)	58,5%	9,8%	10%	4,9%	7,3%																																																																																																
Powiększenie węzłów chłonnych (%)	26,8%	7,3%	4,9%	4,9%	4,9%																																																																																																
Splenomegalia i/lub hepatomegalia (%)	31,7%	19,5%	14,6%	12,2%	5,6%																																																																																																
Zapalenie opłucnej i/lub zapalenie osierdzia (%)	19,5%	7,3%	2,4%	2,4%	2,4%																																																																																																
Parametry laboratoryjne																																																																																																					
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/dl]	10,9 (2,1)	12,1 (2,2)*	12,7 (2,2)*	12,9 (2)*	13 (2)*																																																																																																
Anemia (%)	56,1%	26,8%	17,1%	12,2%	9,8%																																																																																																
Liczba leukocytów/mm ³ , średnia (SD)	15120,7 (7752,3)	8606,6 (4515,1)	8679,3 (4122,8)	8246,1 (3602,8)	8300 (3853,4)																																																																																																
Leukocytoza, (%)	65,9%	19,5%*	22%*	14,6%*	14,6%*																																																																																																
Poziom CRP, mediana (IQR), [mg/dl]	8,9 (4,4-14,9)	1,1 (0,2-4,3)*	0,7 (0,1-1,9)*	0,5 (0,1-1,8)*	0,5 (0,1-3)*																																																																																																
Wysoki poziom CRP (%)	90,2%	51,2%	53,7%	51,2%	46,3%																																																																																																

Referencja	Metodyka badania i wyniki						Wnioski
	ESR, mediana (IQR) [mm/1 godz.]	60,5 (39-87)	18 (10-44)*	15,5 (7-31)*	9,5 (5,5-25)*	10,5 (4,5-22)*	
	Wysoki ESR (%)	78%	29,3%	26,8%	19,5%	22%	
	Poziom ferrytyny, mediana (IQR) [ng/ml]	998 (196-4212)*	471,5 (76-980)*	138 (54,7-498)*	159,5 (47-347)*	108,5 (47-264)*	
	Wysoki poziom ferrytyny w surowicy (%)	63,4%	39%	39%	36,6%	36,6%	
*istotna statystycznie poprawa względem wartości wyjściowych (p<0,05).							
Zaobserwowano zwiększoną poprawę objawów ogólnoustrojowych i stawowych w przypadku stosowania anakinry w skojarzeniu z konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi (MTX) w porównaniu z anakinrą przyjmowaną w monoterapii, jednakże różnica ta nie była istotna statystycznie.							
Profil bezpieczeństwa							
Po medianie [IQR] okresu obserwacji, która wynosiła 16 [5–50] miesięcy reakcje skórne były najczęstszymi powikłaniami związanymi z leczeniem anakinrą (n=8; 19,5%). Niemniej jednak tylko 2 z 8 pacjentów musiało trwale przerwać terapię z powodu ciężkiej wysypki skórnej. Poprawa kliniczna wysypki skórnej wystąpiła u obu tych pacjentów po przerwaniu stosowania anakinry. Pozostałych 6 pacjentów doświadczyło jedynie łagodnych miejscowych reakcji skórnych w miejscu wstrzyknięcia anakinry (n=6; 14,6%).							
U 2 pacjentów terapia anakinrą musiała zostać wstrzymana z powodu ciężkich zakażeń: u jednego kości i szpiku (ang. <i>phalanx osteomyelitis</i>) a u drugiego z powodu zakażenia dróg oddechowych przez <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> i ropień mięśnia pośladkowego. W obu przypadkach pełny porwót do zdrowia nastąpił po podaniu antybiotyków. Do innych infekcji podczas stosowania anakinry należały zakażenia dróg moczowych (n=2) i półpasiec (n=1). Odnotowano również łagodną leukopenię (n=3) i miopatię ze wzrostem poziomu enzymów mięśniowych u 1 pacjenta, który z tego powodu musiał przerwać terapię anakinrą							
Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, wieloośrodkowe, retrospektywne, przeprowadzone w populacji pacjenów z AOSD (N=140), u których terapii NLPX, SGKA i DMARDs (głównie MTX), a w niektórych przypadkach również lekami biologicznymi okazała się nieskuteczne. Wszyscy pacjenci stosowali anakinrę wyjściowo w dawce 100 mg/dobę; jednocześnie możliwe było stosowanie GKS i DMARD. Dane zbierano od lekarzy, którzy wprowadzali je anonimowo do bazy danych. Finalnie u 74,2% pacjentów dominował układowy przebieg choroby, definiowany jako wzrost markerów stanu zapalnego, poziomu ferrytyny i zajęcie wielu narządów. U pozostałych chorych dominował przebieg przewlekły, stawowy (zajęcie wielu stawów i niski poziom markerów stanu zapalnego i uszkodzenia erozyjne). Nasilenie choroby oceniano w zmodyfikowanej skali Pouchot (zakres 0-12), w której brano pod uwagę 12 objawów związanych z chorobą (gorączkę, zanikającą wysypkę, zapalenie opłucnej, zapalenie płuc, zapalenie osierdzia, powiększenie wątroby, pooziom ferrytyny w surowicy > 3000 mg/l, powiększenie węzłów chłonnych, liczbe białych krwinek > 15 000 /mm³, ból gardła, bóle mięśni i zapalenie stawów). Gorączka została zdefiniowana jako temperatura ciała wynosząca ≥39° C; wysypka skórna jako wystąpienie zanikającej głównie łososiowej, plamistej lub plamisto-grudkowej wysypki na tułowie i kończynach. Zapalenie opłucnej zdefiniowano jako wysięk z bólem opłucnej; zapalenie osierdzia zostało zdefiniowane jako udokumentowany ból w klatce piersiowej, tarcie osierdziejowe i wysięk w echokardiogramie. Zapalenie płuc rozpoznano za pomocą badania RTG lub tomografii komputerowej klatki piersiowej. Powiększenie węzłów chłonnych potwierdzano w badaniu USG i / lub tomografii komputerowej w co najmniej dwóch różnych miejscach ciała. Rozpoznanie powiększenia wątroby potwierdzono za pomocą USG i / lub rezonansu magnetycznego i / tomografii komputerowej. Leukocytoza została zdefiniowana jako liczba białych krwinek ≥ 15 000 / mm³; podwyższony poziom ferrytyny w surowicy krwi ≥ 3000 ng / ml. Poziomy ESR i CRP były uważane za podwyższone, gdy wartości						Stosowanie anakinry w populacji pacjantów z AOSD, u których wystapilo niepowodzenie terapii GKS i DMARDs wiąże się z poprawą systemowych objawów choroby i obniżeniem poziomu markerów stanu zapalnego. Dodatkowo, w czasie terapii anakinrą możliwe jest obniżenie dawek stosowanych GKS i/lub DMARDs. Do najczęściej odnotowywanych zdarzeń w trakcie leczenia anakinrą należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które były

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
	przekraczały przyjęty zakres referencyjny. Odpowiedź na leczenie określano jako: całkowitą, częściową lub niepowodzenie leczenia. Całkowitą odpowiedź na leczenie lub prowokowaną remisję choroby stwierdzano w przypadku braku objawów choroby i jednoczesnej normalizacji poziomu markerów stanu zapalnego. Częściową odpowiedź na leczenie definiowano jako brak odpowiedzi całkowitej, przy poprawie objawów choroby w ocenie lekarza. Efekty terapii oceniano po 3, 6 i 12 miesiącach. <u>Skuteczność:</u> Większość pacjentów była leczona wcześniej NLPZ, GKS i/lub DMARD przed rozpoczęciem terapii anakinrą. W większości przypadków w pierwszej linii leczenia stosowano GKS (średnia początkowa dawka prednizonu stanowiąca ekwiwalent 77,6 [SD=186,3] mg dziennie). DMARDs stosowało wcześniej 120/140 (85,7%) chorych; głównie MTX u 91/120 (75,8%) i cyklosporynę A w 50/120 przypadkach (41,6%). Anakinrę stosowano jako drugą linię leczenia biologicznego u 29/140 pacjentów (20,7%); a u 111/140 pacjentów (79,3%) w ramach I linii leczenia biologicznego. W większości przypadków anakinra (106/140, 75,8%) była przepisywana w połączeniu z innymi DMARD (głównie MTX u 70,7% chorych; a u 13/140, 9,2% w skojarzeniu z więcej niż jednym DMARD) a 24,2% (34/140) chorych w monoterapii. <u>Dawkowanie anakinry</u> Wyjściowo anakinrę w dawce 100 mg/dobę podawano 127/140 pacjentom (90,7%); wyższe lub niższe dawki zostały przepisane w 13/140 przypadkach (9,3%). U czterech pacjentów występował bardzo agresywny, układowy przebieg choroby: 3 (23,1%) z nich pierwotnie było leczonych anakinrą w dawce 200 mg / dobę a 1 (7,6%) w dawce 150 mg / dzień. Z uwagi na nietolerancję, 9 pacjentom przepisano niższe, niekonwencjonalne dawki anakinry, tj. 50 mg na dzień (jeden przypadek) lub 100 mg co drugi dzień (osiem przypadków). Dawkowanie dostosowano dla 33/140 pacjentów (23,5%) w czasie leczenia. W 29/33 przypadkach, ze znaczną poprawą objawów choroby, dawka anakinry została zmniejszona ze 100 mg na dzień do 100 mg co drugi dzień. W 3/33 przypadków dawkę zwiększono do standardowej tj. 100 mg / dzień. W jednym przypadku dawka została zwiększona od 100 mg do 200 mg na dzień ze względu na niepełną odpowiedź kliniczną na leczenie. <u>Skuteczność kliniczna</u> Terapia anakinrą prowadziła do poprawy wszystkich klinicznych i serologicznych objawów AOSD. Pierwotną i wtórną nieskuteczność leczenia po 12 miesiącach odnotowano odpowiednio u 15/140 (10,7%) i 11/140 (7,8%) pacjentów. Po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia wynik w skali Pouchota uległ istotnej statystycznie ($p < 0,0001$) poprawie względem wartości wyjściowych; obniżenie (poprawę) średniego wyniku wykazano już po 3 miesiącach terapii (z 5,5; SD=1,9, zakres 2–10 wyjściowo do 1,1; SD=1,4, zakres 0–7, po 3 miesiącach; $p < 0,0001$). Analiza częstości występowania głównych cech klinicznych choroby [gorączki, wysypki, zapalenia płuc, zapalenia osierdza, zapalenia opłucnej, bólu gardła, powiększenie węzłów chłonnych, powiększenia wątroby, bólu mięśni, zapalenia stawów, zespół uaktywacji makrofagów] i cech laboratoryjnych (zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, hiperferrytinemii, leukocytozy) po 3, 6 i 12 miesięcy terapii anakinrą wywołała istotne statystycznie ($p < 0,0001$) obniżenie odsetka pacjentów z ww objawami już po 3 miesiącach leczenia. U 98/140 (70%) pacjentów, u których wystąpiły objawy zapalenia stawów na początku choroby ze średnim wynikiem DAS28 wynoszącym 4,7 (SD=1,2; zakres 1,4–7,29), po 3 miesiącach wartość DAS28 obniżyła się do 2,4 (SD=1,08; zakres 0,96–6,01) ($p < 0,0001$), a po 12 miesiącach do 1,7 (SD=0,9; zakres: 0,49–6,8). Nie zaobserwowano klinicznych i serologicznych różnic w odpowiedzi na leczenie, po stratyfikacji pacjentów w zależności od wieku, płci lub przebiegu choroby (dominujące cechy ogólnoustrojowe vs przewlekłe, stawowe), oraz rodzaju terapii stosowanej jednocześnie z anakinrą (monoterapia vs terapia skojarzona z DMARDs) czy stosowania wcześniej innej terapii biologicznej (tak vs nie). Dwunastu (8,5%) pacjentów wykazywało objawy MAS przed rozpoczęciem terapii anakinrą. Po rozpoczęciu terapii odnotowano pięć przypadków MAS: jeden po 3 miesiącach (pacjent wyzdrowiał bez przerywania leczenia anakinrą), jeden po 6 miesiącach (pacjent całkowicie wyzdrowiał bez	główną przyczyną przerwania terapii.

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski																																																																																										
	przerywania leczenia), 2 po 12 miesiącach (jeden pacjent wyzdrowiał i kontynuował leczenie anakinrą; drugi zmarł). Kolejny przypadek śmiertelnego MAS nastąpił po 16 miesiącach terapii i pacjent doznał zespołu rozsianego wykrzepiania - następnie został pomyślnie reanimowany po zatrzymaniu krążenia, jednakże nowy epizod MAS doprowadził do jego śmierci 30 miesięcy później, w trakcie leczenia anakinrą. U jednego pacjenta z 20 (14,2%), którzy uzyskali całkowitą remisję choroby, konieczne było ponowne wdrożenie terapii anakinra. Pozostałych 19 pacjentów było nadal w remisji (średni okres obserwacji 56,8; SD= 54 miesiące): 9 (47,3%) otrzymywało tylko DMARD, podczas gdy 10 (52,7%) nie przyjmowało żadnych leków. Tabela 104. Odsetek pacjentów z AOSD z klinicznymi i laboratoryjnymi objawami choroby w zależności od długości terapii anakinrą [57]. <table><tr><th>Parametr</th><th>Wyjściowo, N=140 (%)</th><th>Po 3 miesiącach, N=118 (%)</th><th>Po 6 miesiącach, N=109 (%)</th><th>Po 12 miesiącach, N=97 (%)</th></tr><tr><td>Gorączka</td><td>96,4%</td><td>12,7%</td><td>10%</td><td>1%</td></tr><tr><td>Wysypka</td><td>73,5%</td><td>9,3%</td><td>4,2%</td><td>3%</td></tr><tr><td>Zapalenie opłucnej</td><td>14,2%</td><td>1,6%</td><td>3,6%</td><td>2%</td></tr><tr><td>Zapalenie płuc</td><td>7,1%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td></tr><tr><td>Zapalenie osierdzia</td><td>17,8%</td><td>0,8%</td><td>0%</td><td>0%</td></tr><tr><td>Powiększenie węzłów chłonnych</td><td>51,4%</td><td>12,7%</td><td>4,5%</td><td>3%</td></tr><tr><td>Hepatomegalia lub wzrost poziomu enzymów wątrobowych</td><td>47,1%</td><td>9,3%</td><td>5,5%</td><td>5%</td></tr><tr><td>Podwyższony poziom ferrytyny w surowicy</td><td>67,8%</td><td>10,1%</td><td>2,7%</td><td>2%</td></tr><tr><td>Leukocytoza</td><td>70%</td><td>8,4%</td><td>3,6%</td><td>2%</td></tr><tr><td>Ból gardła</td><td>54,2%</td><td>5%</td><td>2,7%</td><td>3%</td></tr><tr><td>Ból mięśni</td><td>75%</td><td>33%</td><td>18,3%</td><td>13,4%</td></tr><tr><td>Zapalenie stawów</td><td>69,2%</td><td>33%</td><td>15,5%</td><td>14,4%</td></tr><tr><td>Zespół aktywacji makrofagów</td><td>8,5%</td><td>0,8%</td><td>0,9%</td><td>1%</td></tr></table> Tabela 105. Odsetek pacjentów z AOSD z przekroczeniem norm parametrów badań laboratoryjnych w zależności od długości terapii anakinrą [57]. <table><tr><th>Parametr</th><th>Wyjściowo, N=140 (%)</th><th>Po 3 miesiącach, N=118 (%)</th><th>Po 6 miesiącach, N=109 (%)</th><th>Po 12 miesiącach, N=97 (%)</th></tr><tr><td colspan="5">Ferrytyna</td></tr><tr><td>> 200 ng/ml</td><td>67,8%</td><td>21,6%</td><td>8,4%</td><td>7,3%</td></tr><tr><td>>1000 ng/l</td><td>47,1%</td><td>9,2%</td><td>2,4%</td><td>2,9%</td></tr></table>	Parametr	Wyjściowo, N=140 (%)	Po 3 miesiącach, N=118 (%)	Po 6 miesiącach, N=109 (%)	Po 12 miesiącach, N=97 (%)	Gorączka	96,4%	12,7%	10%	1%	Wysypka	73,5%	9,3%	4,2%	3%	Zapalenie opłucnej	14,2%	1,6%	3,6%	2%	Zapalenie płuc	7,1%	0%	0%	0%	Zapalenie osierdzia	17,8%	0,8%	0%	0%	Powiększenie węzłów chłonnych	51,4%	12,7%	4,5%	3%	Hepatomegalia lub wzrost poziomu enzymów wątrobowych	47,1%	9,3%	5,5%	5%	Podwyższony poziom ferrytyny w surowicy	67,8%	10,1%	2,7%	2%	Leukocytoza	70%	8,4%	3,6%	2%	Ból gardła	54,2%	5%	2,7%	3%	Ból mięśni	75%	33%	18,3%	13,4%	Zapalenie stawów	69,2%	33%	15,5%	14,4%	Zespół aktywacji makrofagów	8,5%	0,8%	0,9%	1%	Parametr	Wyjściowo, N=140 (%)	Po 3 miesiącach, N=118 (%)	Po 6 miesiącach, N=109 (%)	Po 12 miesiącach, N=97 (%)	Ferrytyna					> 200 ng/ml	67,8%	21,6%	8,4%	7,3%	>1000 ng/l	47,1%	9,2%	2,4%	2,9%	
Parametr	Wyjściowo, N=140 (%)	Po 3 miesiącach, N=118 (%)	Po 6 miesiącach, N=109 (%)	Po 12 miesiącach, N=97 (%)																																																																																								
Gorączka	96,4%	12,7%	10%	1%																																																																																								
Wysypka	73,5%	9,3%	4,2%	3%																																																																																								
Zapalenie opłucnej	14,2%	1,6%	3,6%	2%																																																																																								
Zapalenie płuc	7,1%	0%	0%	0%																																																																																								
Zapalenie osierdzia	17,8%	0,8%	0%	0%																																																																																								
Powiększenie węzłów chłonnych	51,4%	12,7%	4,5%	3%																																																																																								
Hepatomegalia lub wzrost poziomu enzymów wątrobowych	47,1%	9,3%	5,5%	5%																																																																																								
Podwyższony poziom ferrytyny w surowicy	67,8%	10,1%	2,7%	2%																																																																																								
Leukocytoza	70%	8,4%	3,6%	2%																																																																																								
Ból gardła	54,2%	5%	2,7%	3%																																																																																								
Ból mięśni	75%	33%	18,3%	13,4%																																																																																								
Zapalenie stawów	69,2%	33%	15,5%	14,4%																																																																																								
Zespół aktywacji makrofagów	8,5%	0,8%	0,9%	1%																																																																																								
Parametr	Wyjściowo, N=140 (%)	Po 3 miesiącach, N=118 (%)	Po 6 miesiącach, N=109 (%)	Po 12 miesiącach, N=97 (%)																																																																																								
Ferrytyna																																																																																												
> 200 ng/ml	67,8%	21,6%	8,4%	7,3%																																																																																								
>1000 ng/l	47,1%	9,2%	2,4%	2,9%																																																																																								

381

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski												
	<u>Profil bezpieczeństwa i czas trwania terapii</u> Po 12 miesiącach leczenia 97/140 pacjentów (69,2%) nadal otrzymywało anakinrę. Ogólnie średni czas trwania leczenia wynosił 35,7 (SD=36,1) miesiąca. W momencie analizy danych 69 z 140 pacjentów (49,3%) nadal było leczonych anakinrą, a 71 (50,7%) przerwało leczenie. Głównym powodem przerwania leczenia były: - zdarzenia niepożądane (24/71 pacjentów, 33,8%), - remisja (trwałe ustąpienia wszystkich klinicznych i serologicznych objawów choroby) w 20/71 przypadkach (28,1%); - pierwotna nieskuteczność terapii w 16/71 przypadkach (22,5%); - utrata skuteczności w czasie okresu obserwacji w 11/71 przypadkach (15,4%). Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 47/140 pacjentów (33,5%), w tym: - reakcje w miejscu podania w 28/47 przypadków, 59,5%; - rozproszone reakcje miejscowe w 12/47 przypadków, 25,5% z nich zwykle w postaci skórnych zmian pokrzywkowych; - infekcje w 7/47 przypadków (12,7%) (w tym 3 przypadki zapalenia płuc, 3 przypadki infekcji dróg moczowych i 1 przypadek ropnia zębów); - leukopenia w 2,15 przypadków; - niska liczba płytek krwi w 4,2% przypadków; - zaburzenia limfoproliferacyjne w 2,1% przypadków Większość osób, która przerwała terapię z powodu zdarzeń niepożądanych, (18/24, 75%) zrobiła to z powodu ciężkich reakcji skórnych. Tabela 108. Odsetek pacjentów z AOSD stosujących anakinrę w zależności od długości okresu obserwacji [57]. <table><tr><th></th><th>Wyjściowo</th><th>Po 3 miesiącach</th><th>Po 6 miesiącach</th><th>Po 12 miesiącach</th><th>W czasie badania</th></tr><tr><td>Odsetek pacjentów, n (%)</td><td>140 (100%)</td><td>118 (84,2%)</td><td>109 (77,6%)</td><td>97 (69,2%)</td><td>69 (49,2%)</td></tr></table>		Wyjściowo	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach	Po 12 miesiącach	W czasie badania	Odsetek pacjentów, n (%)	140 (100%)	118 (84,2%)	109 (77,6%)	97 (69,2%)	69 (49,2%)	
	Wyjściowo	Po 3 miesiącach	Po 6 miesiącach	Po 12 miesiącach	W czasie badania									
Odsetek pacjentów, n (%)	140 (100%)	118 (84,2%)	109 (77,6%)	97 (69,2%)	69 (49,2%)									
Iliou i wsp. 2013 [59]	Badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe, jednoramienne, retrospektywne, przeprowadzone w populacji pacjentów z AOSD (N=44) leczonych w ośrodku klinicznym w Grecji. Spośród 44 pacjentów uwzględnionych w badaniu, 10 (22,7%) było leczonych anakinrą w dawce 100 mg/dobę, z uwagi na oporność choroby na terapię GKS i DMARDs (brak danych na temat rodzaju stosowanych leków i dawki). Odpowiedź na leczenie definiowano jako remisję objawów systemowych choroby (gorączki, wysypki, wzrostu poziomu markerów stanu zapalnego) i zapalenia stawów. W populacji ogólnej mediana okresu obserwacji wynosiła 7 lat; zakres: 2-19 lat. Dane pozyskiwano z dokumentacji pacjentów. Poniżej przedstawiono dane jedynie dla subpopulacji pacjentów stosujących anakinrę. <u>Skuteczność:</u> U wszystkich, tj. 10 pacjentów (100%) leczonych anakinrą uzyskano kliniczną remisję choroby i możliwe było obniżenie dawki GKS. <u>Profil bezpieczeństwa:</u> Nie oceniano w populacji pacjentów leczonych anakinrą.	U pacjentów z AOSD oporną na leczenie GKS i DMARDs, zastosowanie leku biologicznego, tj. anakinry, prowadzi do uzyskania bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie.												
Sfriso i wsp. 2016 [60]	Badanie obserwacyjne, wieloośrodkowe, jednoramienne, retrospektywne, przeprowadzone w populacji pacjentów z AOSD (N=245) leczonych w 15 ośrodkach klinicznych we Włoszech. Spośród 245 pacjentów uwzględnionych w badaniu, 35 (14,3%) było leczonych anakinrą, po niepowodzeniu leczenia GKS i tradycyjnymi DMARDs (głównie MTX, w tym 31 otrzymywało anakinrę jako pierwszy lek biologiczny a 4 – po	U pacjentów z AOSD opornych na leczenie GKS i DMARDs, zastosowanie												

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
	niepowodzeniu innego leku biologicznego). W populacji ogólnej 245 pacjentów 40,8% miało przebieg choroby policykliczny systemowy, 30,7% wielostawowy policykliczny, 23,9% monocykliczny systemowy a 4,6% przewlekły, stawowy monocykliczny. W badaniu nie przedstawiono danych na temat długości okresu leczenia/obserwacji. Z uwagi na brak konsensusu odnośnie pomiaru aktywności choroby w AOSD, ocenę skuteczności leków biologicznych przeprowadzono z uwzględnieniem całkowitej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako brak wszystkich klinicznych i biologicznych objawów choroby. Poniżej przedstawiono dane jedynie dla subpopulacji pacjentów stosujących anakinrę (N=35). <u>Skuteczność:</u> Spośród 35 pacjentów leczonych anakinrą: - 26/35 (74,3%) uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie; - 7/35 (20%) – częściowa odpowiedź na leczenie; - 1/35 (2,9%) – nie osiągnął odpowiedzi na leczenie; - - u 1/35 (2,9%) nie było możliwe ocenienie odpowiedzi na leczenie z uwagi na zbyt krótki okres terapii. Spośród 31 pacjentów leczonych anakinrą jako pierwszym lekiem biologicznym 17 kontynuowało terapię w analizowanym okresie obserwacji, natomiast w przypadku zastosowania anakinry w ramach drugiej linii leczenia biologicznego – wszyscy (N=4).	anakinry wiąże się z wysoką szansą na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie.
Ugurlu i wsp., 2018 [61]-[62]	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, jednoośrodkowe. W badaniu uczestniczyło 14 pacjentów dorosłych, ze zdiagnozowaną chorobą Still'a leczonych w przychodni oddziału reumatologii (Wydział Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Stambulem stosujących anakinrę (13 w dawce 100 mg/dobę, 1 – 200 mg/dobę). Prawdopodobnie wszyscy przyjmowali wcześniej prednizolon (dawka początkowa 37,3 mg/dobę). Wszyscy chorzy przyjmowali wcześniej DMARDs (13/14 MTX, a 1/14 cyklosporynę), a 7 pacjentów inne leki biologiczne (2/14 etanercept, 3/14 tocilizumab, 1/14 infliximab, 1/14 adalimumab). Średni czas terapii anakinrą wynosił 11,4 miesiąca, a średni czas do kontroli 33,5 ± 30,07 miesiąca. <u>Skuteczność</u> Po, średnio, 11,4 miesiąca stosowania anakinry 7/14 (50%) pacjentów odpowiedziało na leczenie. Pierwotny brak odpowiedzi wykazał 1/14 (7%) chorych, a wtórny brak odpowiedzi wykazało 4/14 (7%). Podczas stosowania anakinry zaobserwowano: - obniżenie CRP: z 64,38±61,95 mg/l do 34,3±24,3 mg/l (p=0,003). - obniżenie OB.: z 59±35 mm/h do 33±22 mm/h (p<0,001). - obniżenie poziomu ferrytyny: z 910 ng/ml do 427,25 ng/ml (p=0,006). - poprawę oceny w skali VAS: z 9,5±0,07 do 3,83±4,7 (p<0,001) <u>Profil bezpieczeństwa</u>	Anakinra okazała się być wysoce skuteczna w leczeniu przypadków choroby Still'a opornych na inne formy terapii (w tym GKS i DMARDs).

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
	U 1 osoby wystąpiła pokrzywka spowodowana lekami, również u 1 – ciężkie zapalenie płuc, co, w obu przypadkach, było to powodem przerwania terapii anakinrą. 1 chory z grupy, która uzyskała remisję w czasie przyjmowania anakinry zmarł, przyczyna tego zdarzenia nie była jednak znana. Opis 4 przypadków pacjentów z AOSD opornych na leczenie GKS (100%) i DMARDs – MTX (75%). Pacjenci stosowali anakinrę w dawce 100 mg/dobę. <u>Skuteczność i bezpieczeństwo – poniżej przedstawiono dane jedynie dla pacjentów po niepowodzeniu terapii DMARD (MTX)</u> Pacjent I: Pacjentka narodowości koreańskiej, w wieku 39 lat w momencie wystąpienia objawów choroby. Przed rozpoczęciem terapii anakinrą stosowała prednizon w dawce 25-30 mg/dobę, a następnie MTX w dawce 15 mg/tydzień w skojarzeniu z prednizonem w dawce 20 mg/dobę z jedynie częściową poprawą stanu zdrowia. Po zaprzestaniu terapii MTX rozpoczęła terapię anakinrą w dawce 100 mg/dobę, przy następujących wyjściowych parametrach badań laboratoryjnych: stężenie hemoglobiny 10,7 gm/dl, liczba białych krwinek 14 600/mm³ (86% neutrofilów), poziom białka CRP 86 mg/l, poziom ferrytyny 573 ng/ml. Po nocy z obfitymi potami, bezpośrednio po podaniu pierwszej dawki anakinry w grudniu 2002 roku, następnego dnia ustąpiła gorączka, wysypka i ból stawów. Po 5 tygodniach terapii u pacjentki nie obserwowano objawów choroby; stężenie hemoglobiny wzrosło do 11,6 mg/dl, liczba białych krwinek obniżyła się do 5700 mm³ (68% neutrofilów), poziom białka CRP do 9,6 mg/l a poziom ferrytyny do 170 ng/ml. Pacjentka pozostawała zdrowa do maja 2003 roku, kiedy to wystąpiły u niej duszność, kaszel, gorączka oraz naciek prawego środkowego i dolnego płata płuca, wymagający hospitalizacji w celu diagnozy. Wyniki biopsji przezoskrzelowej były prawidłowe i a posiew bakteryjny negatywny, w związku z czym postawiono prawdopodobną diagnozę wirusowego zapalenia płuc. W tym czasie wstrzymano terapię anakinrą, a pacjentka leczona była prednizonem w dawce 15 mg/dobę. W ciągu 4 dni po odstawieniu anakinry pacjentka miała objawy kliniczne nawrotu AOSD z zapaleniem stawów i wysypką. Liczba białych krwinek wzrosła do 21400 / mm³ (83% neutrofilów), poziom białka CRP do 185 mg /l, a poziom ferrytyny do 1618 ng / ml. Również poziom ALT, fosfatazy alkalicznej (AP) i dehydrogenazy mleczanowej były nieznacznie podwyższone. Po upływie 14 dni terapia anakinrą została wznowiona. W ciągu 4 godzin od podania gorączka spadła, a zapalenie stawów i wysypka ustąpiły w ciągu 1 dnia. Trzy dni później liczba białych krwinek spadła do 8000 / mm³, a poziom białka CRP do 56 mg/l. W ciągu 3 tygodni jej liczba białych krwinek obniżyła się do 8800 mm³, poziom CRP do 13 mg / litr, a poziom ferrytyny w surowicy wynosił 2156 ng /ml. RTG klatki piersiowej i tomografia komputerowa wykazały poprawę przez kilka tygodni, ale pacjentka nadal odczuwała duszność, a ciśnienie w tętnicy płucnej było podwyższone. W ciągu kolejnych 4 miesięcy nadciśnienie w tętnicy płucnej się nasiliło i stwierdzono idiopatyczne nadciśnienie płucne, a stosowanie anakinry zostało wstrzymane. W ciągu dni powróciły gorączka, zanikająca wysypka, zapalenie stawów, leukocytoza i wzrost poziomu markerów ostrej fazy, które następnie uległy obniżeniu po wznowieniu stosowania anakinry. Nadal występowały jednak zaburzenia czynności wątroby. Dawkowanie prednizonu zmniejszono do 7,5 mg / dzień i rozpoczęto leczenie nadciśnienia płucnego. Następnie, w październiku 2003 r u pacjentki stwierdzono półpaśca, a w grudniu 2003 roku pojawiła się gorączka i dalszy wzrost fosfatazy alkalicznej i dehydrogenazy mleczanowej; wyniki biopsji wątroby wykazały stłuszczenie i możliwe autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Dawkę prednizonu zwiększono do 15 mg /dzień. Pod koniec kwietnia 2004 r. pacjentka doświadczyła wysokiej gorączki, ze zwiększoną dusznością i nieprawidłowości w testach czynności wątroby oraz zwiększonym poziomem ferrytyny 7,127 ng / ml, białka CRP 161 mg /l, hipofibrynogemii i małopłytkowości 104 000 x10⁹ /l. Pacjentka była w stanie krytycznym, z wodobrzuszem i wysiękiem osierdziowym. Przez te cechy kliniczne i laboratoryjne, a także podwyższone poziomy IL-18 w surowicy, podejrzewano zespół aktywacji makrofagów. Testy szpiku kostnego wykazały nadkomórkowość i rzadką hemofagocytozę. Oprócz anakinry zastosowano cyklosporynę z deksametazonem w dawce 10 mg / dobę, po czym poziom ferrytyny i białka CRP drastycznie spadły. Stan pacjentki poprawił się w ciągu kilku dni, z wyjątkiem duszności i nadciśnienia płucnego. Leczenie GKS zostało zredukowane do prednizonu w dawce 20 mg / dzień. Stan pacjentki pozostawał stabilny w wyniku stosowania cyklosporyny (150 mg dwa razy dziennie), anakinry 100 mg / dzień, prednizonu 5 mg / dobę i sydenafilu na nadciśnienie płucne. Pacjent II: Pacjentka narodowości pakistańskiej, w wieku 17 lat w momencie wystąpienia objawów choroby. Przed rozpoczęciem terapii anakinrą stosowała dożylny metyloprednizon, a następnie prednizon w dawce 60 mg/dobę, a następnie MTX w dawce 12,5-17,5	Terapia anakinrą w przypadku pacjentów opornych na terapię GKS i MTX prowadzi do uzyskania szybkiego ustąpienia objawów choroby i normalizacji poziomu markerów stanu zapalnego a także pozwala na redukcję stosowanej dawki GKS. U pacjentów możliwe jest wystąpienie infekcji płuc o niejasnej etiologii w czasie terapii, wymagające czasowego przerwania stosowania anakinry.

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
	mg/tydzień w skojarzeniu z prednizonem w dawce 10 mg/dobę oraz etanerceptem w dawce 25 mg/2x tydzień. Pomimo zastosowanego schematu leczenia objawy zapalenia stawów otrzymywały się nadal, liczba białych krwinek wynosiła 16 900 mm³ (84% neutrofilów) a ESR 73 mm/godzinę. Po zaprzestaniu terapii etanerceptem rozpoczęto stosowanie anakinry w dawce 100 mg/dobę. W ciągu 2 tygodni nastąpiła radykalna poprawa bólu i obrzęku stawów. Cztery tygodnie po rozpoczęciu stosowania anakinry poziom hemoglobiny wynosił 11,2 gm / dl przy liczbie białych krwinek 7,300 / mm³ i ESR 19 mm / godzinę. Stosowanie prednizonu zostało przerwane w październiku 2003 r. 3 miesiące po rozpoczęciu terapii anakinrą. W listopadzie 2003 r., po 4 miesiącach przyjmowania anakinry u pacjentki rozwinęła się choroba grypopodobna, gorączka, nudności, wymioty i biegunka z objawami obustronnego nacieku płuc. Chora była hospitalizowana, ale nie zidentyfikowano źródła infekcji, a leczenie anakinrą zostało wstrzymane na tydzień, w czasie którego nastąpił poważny nawrót choroby. Wznowienie terapii anakinrą spowodowało szybką poprawę kliniczną i unormowanie parametrów biochemicznych, a pacjentka została wypisana ze szpitala po 2 tygodniach. Nadal kontynuowała przez 14 miesięcy terapię anakinrą i pozostawała wolna od objawów choroby. Pacjent III: Pacjent rasy białej, w wieku 40 lat w momencie wystąpienia objawów choroby. Przed rozpoczęciem terapii anakinrą stosował prednizon w dawce 20-60 mg/dobę, następnie do schematu dodano etanercept w dawce 25 mg/2x tydzień oraz MTX w dawce 25 mg/tydzień, nie uzyskawszy poprawy objawów zapalenia stawów. Po odstawieniu etanerceptu kontynuowano terapię MTX w dawce 25 mg/tydzień i prednizonem w dawce 20 mg/dobę. Przed rozpoczęciem stosowania anakinry liczba białych krwinek wynosiła 13 400 mm³ (78% neutrofilów), białko CRP 29 mg/l, poziom ferrytyny 234 ng/ml. W ciągu 24 godzin od pierwszego podania anakinry w dawce 100 mg/dobę odnotowano znaczną poprawę sztywności stawów, bólu i obrzęk, a także poprawiła się siła chwytu. Ból stawów i sztywność ustąpiły w ciągu 1 tygodnia. Dwa tygodnie po rozpoczęciu terapii anakinrą liczba białych krwinek wynosiła 9500 / mm³ (70% neutrofilów), poziom CRP 0,9 mg /l, a poziom ferrytyny 149 ng / ml. Sześć miesięcy później pacjent pozostawał bez objawów choroby, stosując anakinrę i MTX.	
Haraoui i wsp. 2004 [64]	Opis 3 przypadków pacjentek z AOSD opornych na leczenie GKS i DMARDs (co najmniej MTX). Chore stosowały anakinrę w dawce 100 mg/dobę. <u>Skuteczność:</u> Pacjentka I: 50-letnia kobieta z AOSD zdiagnozowanym w wieku 39 lat, u której odnotowano niepowodzenie terapii MTX, azatiopryną, leflunomidem, infliximabem, enbrellem i plazmaferezą. Stosowana dawka prednizonu nigdy nie mogła zostać obniżona do mniej niż 30 mg dziennie. W momencie rozpoczęcia stosowania anakinry chora otrzymywała prednizon w dawce 40 mg i cyklofosfamid w dawce 50 mg dziennie. W ciągu kilku dni stan pacjentki zaczął się poprawiać, a 6 miesięcy później objawy ogólnoustrojowe całkowicie ustąpiły. Nadal występowały objawy słabego zapalenia błony maziowej leczone 10 mg prednizonu i 150 mg azatiopryny. Pacjentka II: 22-letnia kobieta z AOSD, której stan nie poprawił się pomimo stosowania hydroksychlorochiny, MTX przy 20 mg tygodniowo a także prednizonu w dawce od 20-30 mg/dobę przez ponad rok. U chorej rozwinęły się cechy wtórnej choroby Cushinga. Dwa dni po rozpoczęciu anakinry gorączka i wysypka ustąpiły, podobnie objawy zapalenia błony maziowej. Po 4 miesiącach stosowania anakinry u chorej nie występowały objawy choroby a dawka prednizonu była stopniowo zmniejszana do 9 mg/dobę. Pacjentka III: 27-letnia kobieta z AOSD zdiagnozowanym 14 miesięcy przed rozpoczęciem stosowania anakinry, z aktywną chorobą pomimo terapii indometacyną w dawce 150 mg, a także prednizonem w dawce 30 mg i MTX w dawce 25 mg/tydzień. Kilka dni po rozpoczęciu stosowania anakinry zaobserwowano poprawę. Pięć miesięcy później pacjentka całkowicie zaprzestała stosowania prednizonu i okazjonalnie przyjmuje 50 mg indometacyny wraz z regularnym stosowaniem MTX. Objawy choroby ustąpiły całkowicie z jednocześnie prawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych. <u>Profil bezpieczeństwa:</u> Żadna z pacjentek nie doświadczyła poważnych zdarzeń niepożądanych; tylko u chorej nr 2 wystąpiły umiarkowane do ciężkich reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które ustąpiły po około 8 tygodniach terapii.	Odpowiedź na terapię anakinrą w przypadku chorych z opornym na leczenie AOSD była spektakularna, z poprawą obserwowaną w ciągu pierwszych kilku dni od rozpoczęcia terapii. Co ważniejsze, anakinra pozwoliła znacząco zmniejszyć dawkę GKS (prednizonu) przy zachowaniu doskonałej kontroli choroby. Lek był również bardzo dobrze tolerowany. Dlatego anakinrę należy rozważyć na wczesnym etapie leczenia AOSD, u pacjentów wymagających stosowania wysokich dawek prednizonu i nie reagujących na standardowe DMARDs (m.in.

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski				
Priori i wsp. 2008 [65]	Opis 3 przypadków pacjentek z AOSD opornych na leczenie GKS i DMARDs/leki antymalaryczne. Chora nr 3 stosowała anakinrę w dawce 100 mg/dobę.	MTX)				
	Pacjentka I: 32 letnia kobieta pochodzenia afrykańskiego z AOSD, u której wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie (MTX 15 mg/tydzień przez 5 miesięcy, hydroksychlorochiną w dawce 400 mg/dobę w skojarzeniu z MTX przez 2 miesiące, doustny prednizon w dawce 25 mg/dobę i indometacynę). Pomimo poprawy markerów stanu zapalnego wciąż utrzymywało się zapalenie stawów dłoni, nadgarstka i kolana. Badanie USG zajętych stawów wykazało proliferację błony maziowej nadgarstków z erozjami powierzchni kości nadgarstkowej, zapalenie pochewki ścięgna lewego flexor carpi radialis i flexor carpi ulnaris, zapalenie błony maziowej drugiego i trzeciego stawu śródrečno-paliczkowego i wysięk stawowy w kolanie. Terapia MTX została wstrzymana i rozpoczęto leczenie anakinrą, które spowodowało postępującą poprawę objawów stawowych. Do 8 tygodnia leczenia u pacjentki rozwinęła się rozlana swędząca wysypka twarzy, kończyn i brzucha. Anakinra została przerwana i ponownie wdrożono MTX. USG przeprowadzone po przerwaniu terapii anakinrą wykazało poprawę zapalenia błony maziowej w drugim i trzecim stawie śródrečno-paliczkowym, ustąpienie zapalenia błony maziowej, zapalenia pochewki ścięgna w nadgarstku oraz wysięku w kolanie. Pacjentka leczona była MTX 15 mg/tydzień i niskimi dawkami doustnych GKS i pozostawała w remisji klinicznej 6 miesięcy po odstawieniu anakinry.					
	Pacjentka II: 39 letnia kobieta rasy kaukaskiej, z AOSD, leczona nieskutecznie MTX w dawce 15 mg/dobę, hydroksychlorochiną w dawce 400 mg/dobę i prednizonem w dawce 25 mg/dobę (ustąpienie objawów układowych, ale nadal utrzymujące się poważne zajęcie stawów). U chorej niemożliwe było obniżenie dawki stosowanego prednizonu. USG dłoni wykazało wysięk w 2., 3. i 4. stawie śródrečno-paliczkowym i stawie nadgarstka z proliferacją błony maziowej. Ponadto zaobserwowano zapalenie pochewki ścięgna 2., 3 i 4 palca. Po wdrożeniu terapii anakinrą, po trzech miesiącach w badaniu USG wykazano ustąpienia zapalenia pochewki ścięgna dłoni i nadgarstka, z łagodnym wysiękiem w 2. i 3. stawie śródrečno-paliczkowego i stawie nadgarstka (dwustronnie). Dawkę prednizonu zredukowano do 12,5 mg co drugi dzień.	Terapia anakinrą może być skuteczna w leczeniu pacjentów z AOSD opornym na leczenie konwencjonalne, z poważnym zajęciem stawów.				
	Pacjentka III: 22 letnia kobieta rasy kaukaskiej, z zespołem Turnera, z AOSD opornym na leczenie hydroksychlorochiną w dawce 400 mg/dobę i doustnym prednizonem w dawce 25 mg/dobę (nadal utrzymywały się objawy układowe). USG wykazało wysięk śródstawowy z proliferacją błony maziowej w okolicy stawu nadgarstka, łagodny wysięk śródstawowy w stawach śródrečno-paliczkowego; zapalenie pochewki ścięgien palców dłoni. Rozpoczęcie terapii anakinrą w dawce 100 mg/dobę spowodowało drastyczną poprawę a dawka prednizonu mogła zostać zmniejszona do 7,5 mg/dobę. USG przeprowadzone po 3 miesiącach terapii wykazało łagodny wysięk obustronny w stawie promieniowo-nadgarstkowym i w 2 i 3 stawie śródrečno-paliczkowym.					
	Ogólna skuteczność: W wyniku terapii anakinrą odnotowano poprawę w obrębie zajętych stawów u wszystkich pacjentek, a wynik DSA28 obniżył się z wyjściowo 6,1 do 2,2; biorąc pod uwagę kryteria ACR, 2 pacjentki uzyskały odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR50 a jedna ACR20. Wyniki badania USG wskazywały na dobrą odpowiedź na leczenie; średni wynik USG obniżył się z wyjściowo 29,3 do 6,6. Średnia dawka stosowanych GKS mogła zostać obniżona u wszystkich pacjentek.					
Tabela 109. Parametry kliniczne i laboratoryjne pacjentek z AOSD, przed i po 12 tygodniach terapii anakinrą [65].						
Parametr	Pacjentka I		Pacjentka II		Pacjentka III	
	Wyjściowo	Po 12 tygodniach	Wyjściowo	Po 12 tygodniach	Wyjściowo	Po 12 tygodniach
	ESR [mm/godz.]	18	4	8	9	68
CRP [ng/dl]	6	1	5	2	32	3

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Stilla u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Metodyka badania i wyniki							Wnioski
	Ferrytyna [ng/ml]	1130	28,3	118	13,3	820	62,5	
	Tkliwe stawy	12	4	18	1	14	2	
	Obrzęknięte stawy	10	1	8	0	6	0	
	Prednizon [mg/dobę]	25	5	25	12,5 (co drugi dzień)	25	7,5	
	Aktywność choroby w ocenie pacjenta w skali VAS	76	20	64	5	72	10	
	Aktywność choroby w ocenie lekarza w skali VAS	78	46	58	5	70	5	
	DAS28 index	5,91	2,79	5,66	2,10	6,77	2,3	
	Odpowiedź wg ACR	-	ACR50	-	ACR50	-	ACR20	
	Wynik USG*	18	4	48	12	22	6	
	*każdą badaną strukturę oceniano w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak zmian, a 1, 2 i 3 odpowiednio niewielkie, umiarkowane i poważne zmiany patologiczne. Łączna suma punktów dla wszystkich ocenianych struktur posłużyła jako wskaźnik zmian w obrębie stawów. Pacjentki II i III były leczone anakinrą przez średnio 92 tygodnie. Pacjentka II jest nadal w remisji po 29 miesiącach bez wystąpienia zdarzeń niepożądanych; pacjentka III była w remisji do 12 miesiąca terapii anakinrą – wtedy nastąpił nawrót choroby w obrębie dłoni i nadgarstka, który leczono zwiększoną dawką GKS.							
Maria i wsp, 2014 [66]	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, jednoośrodkowe. W badaniu uczestniczyło 8 pacjentów dorosłych, ze zdiagnozowaną chorobą Stilla. U 4 z nich (wszyscy z przewagą objawów układowych) choroba okazała się oporna na terapię GKS, DMARDs (azatiopryna, talidomid, cyklosporyna A, metotreksat), dlatego też, byli oni leczeni anakinrą. <u>Skuteczność</u> U wszystkich leczonych pacjentów objawy ustąpiły w ciągu kilku godzin po pojedynczym wstrzyknięciu anakinry. Całkowitą i trwałą remisję uzyskano u 3/4 pacjentów (mediana czasu trwania leczenia 24 miesiące, zakres - 2–57 miesięcy), a u 1/4 częściową odpowiedź na leczenie. Ponadto utrzymywała się ona istotnie dłużej niż w przypadku terapii anty-TNF (p = 0,06). U 1 pacjenta uzyskano szybką i pełną remisję po zastosowaniu kanakinumabu, utrzymaną po 30-miesięcznym okresie obserwacji. <u>Profil bezpieczeństwa</u> Nie analizowano profilu bezpieczeństwa.							Anakinra okazała się być wysoce skuteczna w uzyskaniu remisji u pacjentów z chorobą Stilla oporną na inne formy terapii (w tym GKS i DMARDs).
Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67]	Jednoramienne badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe, retrospektywne, w którym analizowano efekty terapii różnych leków stosowanych na poszczególnych liniach leczenia pacjentów z AOSD (N=57). Spośród 57 pacjentów u 3 nastąpiła spontaniczna regresja choroby i nie otrzymali oni leczenia. Pozostałych 54 chorych otrzymało co najmniej jedną linię leczenia. 51 chorych leczonych było GKS, 28 NLPZ, 23 dożylnymi immunoglobulinami w ramach 1-4 linii leczenia. U chorych z niepowodzeniem tych terapii stosowano w kolejnych liniach leczenia leki biologiczne: w tym inhibitory TNF (-17; w 3-6 linii) lub anakinrę (N=6, w ostatnich liniach leczenia tj. 5-6 linii).							Anakinra była ogólnie dobrze tolerowana przez pacjentów i u zdecydowanej większości chorych doprowadziła do uzyskania remisji AOSD.

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski																																																																								
	<u>W dyskusji zaznaczono, że leczenie lekami biologicznymi było wdrażane w momencie oporności na terapię GKS i DMARDs (głównie MTX). Okres leczenia wynosił w populacji ogólnej (N=57) średnio 8,4 roku; w podgrupie leczonej anakinrą (N=6): średni okres obserwacji 27,8 miesiąca (zakres: 14-36 miesięcy). Nie podano informacji o dawkowaniu anakinry.</u> Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki odnoszące się do subpopulacji pacjentów (N=6) leczonych anakinrą. <u>Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa:</u> Anakinrę stosowano głównie na ostatnich liniach leczenia: w 5 inii leczenia u 2 osób, w 6 lini leczenia u 3 osób a w 2 linii leczenia u 1 osoby. Przebieg AOSD u 4 osób określono jako policykliczny (definiowany jako całkowita remisja po której nastąpiło co najmniej jedno zaostrzenie choroby) a u 2 osób jako przewlekły (definiowany jako uporczywa aktywność choroby, zwykle związana z zapaleniem wielostawowym). Tabela 110. Leki stosowane na poszczególnych liniach leczenia i odnotowane zdarzenia niepożądane u 57 pacjentów z AOSD [67]. <table><tr><th>Lek</th><th>I linia (N=54)</th><th>II linia (n=46)</th><th>III linia (N=32)</th><th>IV linia (N=22)</th><th>V linia (N=9)</th><th>VI linia (N=5)</th><th>Zdarzenia niepożądane n (%)</th></tr><tr><td>NLPZ (n=28)</td><td>22</td><td>2</td><td>3</td><td>1</td><td>-</td><td>-</td><td>6 (21%)</td></tr><tr><td>GKS (n=51)</td><td>31</td><td>18</td><td>1</td><td>1</td><td>-</td><td>-</td><td>38 (75%)</td></tr><tr><td>Zależność od GKS</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>23 (45%)</td></tr><tr><td>Dożylnie immunoglobuliny (n23)</td><td>1</td><td>7</td><td>7</td><td>8</td><td>-</td><td>-</td><td>1 (4%)</td></tr><tr><td>Metotreksat (n=33)</td><td>-</td><td>15</td><td>12</td><td>3</td><td>3</td><td>-</td><td>11 (33%)</td></tr><tr><td>Inhibitory TNF (n=17)</td><td>-</td><td>-</td><td>4</td><td>8</td><td>3</td><td>2</td><td>1 (6%)</td></tr><tr><td>Anakinra (n=6)</td><td>-</td><td>1</td><td>-</td><td>-</td><td>2</td><td>3</td><td>0</td></tr><tr><td>Inne (n=10)*</td><td>-</td><td>3</td><td>5</td><td>1</td><td>1</td><td>-</td><td>-</td></tr></table> *kolchicina (n=4), hydroksychlorochina (n=4), azatiopryna (n=1), salazopiryna (n=1). Zastosowanie anakinry spowodowało osiągnięcie całkowitej remisji choroby u 5/6 (83,3%) pacjentów po średnim okresie obserwacji wynoszącym 27,8 miesiąca (zakres 14–36 miesięcy). Spośród 4 pacjentów z policyklicznym AOSD, którzy otrzymali anakinrę, 2 doświadczyło reaktywnego zespołu hemofagocytarnego (MAS) w momencie rozpoczęcia terapii. Leczenie było skuteczne u wszystkich pacjentów z wyjątkiem 1, u którego doszło do nawrotu choroby po 11 miesiącach stosowania anakinry i wymagało odstawienia leku. Dwóch pacjentów z przewlekłym AOSD było skutecznie leczonych anakinrą. U wszystkich 6 pacjentów nie wystąpiły inne zdrzenia niepożądane niż miejscowe reakcje zapalne. W tej małej próbie nie było znaczącej statystycznie różnicy w skuteczności anakinry między policyklicznym i przewlekłym przebiegiem AOSD.	Lek	I linia (N=54)	II linia (n=46)	III linia (N=32)	IV linia (N=22)	V linia (N=9)	VI linia (N=5)	Zdarzenia niepożądane n (%)	NLPZ (n=28)	22	2	3	1	-	-	6 (21%)	GKS (n=51)	31	18	1	1	-	-	38 (75%)	Zależność od GKS	-	-	-	-	-	-	23 (45%)	Dożylnie immunoglobuliny (n23)	1	7	7	8	-	-	1 (4%)	Metotreksat (n=33)	-	15	12	3	3	-	11 (33%)	Inhibitory TNF (n=17)	-	-	4	8	3	2	1 (6%)	Anakinra (n=6)	-	1	-	-	2	3	0	Inne (n=10)*	-	3	5	1	1	-	-	
Lek	I linia (N=54)	II linia (n=46)	III linia (N=32)	IV linia (N=22)	V linia (N=9)	VI linia (N=5)	Zdarzenia niepożądane n (%)																																																																			
NLPZ (n=28)	22	2	3	1	-	-	6 (21%)																																																																			
GKS (n=51)	31	18	1	1	-	-	38 (75%)																																																																			
Zależność od GKS	-	-	-	-	-	-	23 (45%)																																																																			
Dożylnie immunoglobuliny (n23)	1	7	7	8	-	-	1 (4%)																																																																			
Metotreksat (n=33)	-	15	12	3	3	-	11 (33%)																																																																			
Inhibitory TNF (n=17)	-	-	4	8	3	2	1 (6%)																																																																			
Anakinra (n=6)	-	1	-	-	2	3	0																																																																			
Inne (n=10)*	-	3	5	1	1	-	-																																																																			
Franchini i wsp. 2010	Jednoramienne badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe, retrospektywne, w którym analizowano efekty terapii różnych leków stosowanych na poszczególnych etapach leczenia pacjentów z AOSD (N=45). Okres leczenia/obserwacji wynosił minimum 24 miesiące (rednio 56 miesięcy).	Zastosowanie anakinry w populacji pacjentów z AOSD																																																																								

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
[68]	Ogółem 100% chorych stosowało NPLZ i GKS, 78% DMARDs (głównie MTX) a 13% leki biologiczne. Ogółem 6 (13%) chorych leczonych było anakinrą w dawce 100 mg, po niezadowalającej odpowiedzi na leczenie GKS i DMARD. Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki odnoszące się do subpopulacji pacjentów (N=6) leczonych anakinrą. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej: Spośród 6 pacjentów leczonych anakinrą 5 miało przebieg przewlekły stawowy AOSD, a 1 osoba układowy bez przewlekłego zajęcia stawów (ogółem 6 pacjentów otrzymało 6 serii terapii anakinrą). Ogółem 5/6 (83%) chorych leczonych anakinrą uzyskało odpowiedź na leczenie (100% z przebiegiem układowym i 80% z przebiegiem przewlekłym, stawowym). Z 5 pacjentów z przebiegiem przewlekłym, stawowym 4 było początkowo leczonych anakinrą, a 1 etanerceptem. Trzech pacjentów leczonych anakinrą doświadczyło szybkiej odpowiedzi na leczenie. U jednej osoby nieodpowiadającej na leczenie zmieniono leczenie na etanercept bez powodzenia, a następnie na adalimumab, który ostatecznie okazał się skuteczny w kontrolowaniu objawów. Jednak po zmniejszeniu dobowej dawki prednizonu poniżej 10 mg obserwowano reaktywację zapalenia błony maziowej u tego pacjenta. U jednego pacjenta leczonego początkowo etanerceptem nastąpiła znaczna poprawa objawów choroby, ale nie udało się uzyskać pełnej odpowiedzi. Pacjent ten (płeć męska) był następnie leczony anakinrą i uzyskano trwałą, całkowitą odpowiedź. Jeden pacjent z AOSD o przebiegu układowym miał zapalenie stawów, biegunkę, bóle brzucha i zapalenie mięśnia sercowego, niereagujące na duże dawki steroidów i cyklosporynę; pacjentowi wdrożono leczenie anakinrą i uzyskana spektakularną odpowiedź z całkowitym ustąpieniem objawów klinicznych i laboratoryjnych.	oporna na leczenie GKS i DMARD wiąże się z wysoką szansą na uzyskanie satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie.
AOSD - pacjenci po niepowodzeniu terapii GKS, DMARDs i inhibitorami TNF i tocilizumabem lub samym tocilizumabem - z uwagi na różnorodność badań, przyjęto, że założeniom tym najbardziej będą odpowiadały badania, w których >50% pacjentów stosowało wcześniej GKS (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej DMARDs (z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji) i >50% pacjentów stosowało wcześniej leki biologiczne (inhibitory TNF, tocilizumab, tofacitinib, baricitinib z zaznaczeniem, że było to niepowodzenie terapii lub bez takiej informacji)		
Giampietro i wsp. 2013 [69]	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, wielośrodkowe, retrospektywne, przeprowadzone w populacji pacjentów z AOSD opornym na leczenie (aktywnymi objawami choroby) NPLZ, GKS (prednizonem) i DMARDs (głównie MTX). U ponad 54% pacjentów dominowały objawy układowe, a u pozostałych objawy stawowe. Wszyscy pacjenci stosowali anakinrę wyjściowo w dawce 100 mg/dobę; jednocześnie możliwe było stosowanie GKS i DMARD. Dane chorych były zbierane retrospektywnie z zastosowaniem wystandaryzowanego kwestionariusza zawierającego pytania dotyczące cech demograficznych pacjentów, przebiegu choroby, stosowanych terapii, wyników badań laboratoryjnych, stosowanego aktualnie leczenia oraz efektów terapii anakinrą po 3, 6 i maksymalnie 23 miesiącach obserwacji. Remisję choroby definiowano jako ustąpienie wszystkich klinicznych i biologicznych objawów AOSD. Częściową remisję definiowano jako poprawę objawów choroby w ocenie lekarza, przy obecności pewnych układowych lub biologicznych objawów choroby. Niepowodzenie terapii definiowano jako brak wyraźnej poprawy objawów choroby. <u>Skuteczność:</u> Wszyscy pacjenci byli oporni na konwencjonalne leczenie NPLZ, GKS i DMARD. U 14 (50%) z nich wystąpiło niepowodzenie terapii lekami biologicznymi (u 11 etanerceptem, u 9 infliximabem, u 3 adalimumabem i u 2 rytuksymabem). Początkowa dawka anakinry wynosiła 100 mg / dzień dla wszystkich pacjentów (w badaniu nie stosowano wyższych dawek leku). Dziewiętnastu pacjentów (68%) stosowało anakinrę w skojarzeniu z MTX (dawki od 7,5 do 40 mg na tydzień; średnia dawka 17,2 mg / tydzień), 1 leczono jednocześnie hydroksychlorochiną, 1	Wykazano wysoką skuteczność anakinry (co najmniej częściową remisję choroby) w terapii pacjentów z AOSD oporną na leczenie GKS i DMARDs, która widoczna była po kilku dniach terapii i utrzymywała się w długim okresie obserwacji (do 23 miesięcy), szczególnie u chorych z dominującymi objawami układowymi. Dodatkowo podczas stosowania anakinry możliwe było ograniczenie dawki stosowanych jednocześnie

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski																																										
	azatiopryną, a 1 mykofenolanem mofetylu. Sześciu pacjentów (21%) anakinrę stosowało w monoterapii. Wszyscy pacjenci oprócz 1 zostali uznani za zależnych od GKS, stosowanych w dawce 11 mg/dobę w przypadku prednizonu lub jego ekwiwalentu. Początkowa skuteczność anakinry Wszystkich 28 pacjentów doświadczyło szybkiej i klinicznie istotnej odpowiedzi na terapię anakinrą, która nastąpiła w ciągu kilku godzin lub dni od rozpoczęcia leczenia. Po 3 miesiącach w dalszym ciągu 24 pacjentów (86%) było nadal leczonych anakinrą i 15 pacjentów (54%) osiągnęło remisję choroby a u 9 (32%) osiągnięto częściową odpowiedź na leczenie z głównie zapaleniem stawów i bólami mięśni jako utrzymującymi się nadal objawami. U 1 pacjenta poziom enzymów wątrobowych pozostawał podwyższony. Warto zauważyć, 4 z 6 pacjentów otrzymujących anakinrę w monoterapii osiągnęło całkowitą remisję, a 1 osiągnął częściową odpowiedź na leczenie. Zmniejszenie dawki MTX było możliwe u 3 pacjentów (11%; średnie zmniejszenie dawki o 5 mg/tydzień) a dawki GKS - prednizonu u 15 (54%) pacjentów (średnia dawka prednizonu lub równoważnika zmniejszyła się z 34,4 SD=21,9 mg/dzień w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą do 9,7, SD=7,9 mg/dzień). Dwoch pacjentów (22%) przerwało stosowanie MTX bez obserwowanego nawrotu choroby. Długofalowa skuteczność anakinry W momencie ostatniej wityty kontrolnej (średnio po 23 miesiącach) 16 pacjentów (57%) nadal było leczonych anakinrą, w tym 12 pacjentów (42%) pozostawało w całkowitej remisji i 4 pacjentów (14%) utrzymywało częściową odpowiedź z utrzymywaniem się objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego. Dwunastu pacjentów (43%) przerwało leczenie anakinrą, 2 z powodu częściowej odpowiedzi uznanej za niezadowalającą w ocenie klinicysty, 4 z powodu zaostrzenia AOSD po pewnym okresie remisji (średni czas remisji 13,8 miesięcy), 2 z powodu działań niepożądanych (silnie swędząca wysypka skórna w miejscu wstrzyknięcia leku, pomimo znaczącej odpowiedzi na leczenie) oraz 1 z powodu pragnienia zajścia w ciążę w okresie częściowej remisji choroby. U 3 pacjentów (11%) odstawienie leku było możliwe, ponieważ osiągnęli całkowitą remisję choroby. Tabela 111. Charakterystyka pacjentów w momencie rozpoczęcia terapii anakinrą i w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji (po 23 miesiącach) [69]. <table> <tr> <th>Parametr/cecha</th><th>W momencie rozpoczęcia terapii anakinrą, N=28</th><th>W ostatnim odnotowanym okresie obserwacji, N=28</th></tr> <tr> <td>Wiek, średnia (SD, zakres) [lata]</td><td>40,3 (11,8; 23-73)</td><td>42,76 (13,35; 23-78)</td></tr> <tr> <td>Płeć, męska: żeńska</td><td>9:19</td><td>9:19</td></tr> <tr> <td>Gorączka >39°C, n (%)</td><td>20 (71,4%)</td><td>4 (14,2%)</td></tr> <tr> <td>Wysypka, n (%)</td><td>11 (39,3%)</td><td>2 (7,1%)</td></tr> <tr> <td>Zapalenie stawów/ból stawów, n (%)</td><td>20 (71,4%)</td><td>9 (32,1%)</td></tr> <tr> <td>Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)</td><td>3,6 (3,2)</td><td>1,4 (2,9)</td></tr> <tr> <td>Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)</td><td>4,2 (4,5)</td><td>1,53 (4,1)</td></tr> <tr> <td>DAS28-ESR, średnia (SD)</td><td>5,38 (1,11)</td><td>2,20 (1,56)</td></tr> <tr> <td>Wysoka liczba neutrofilów, n (%)</td><td>15 (53,5%)</td><td>14 (50%)</td></tr> <tr> <td>Liczba neutrofilów, średnia (zakres)</td><td>17731 (4000-25650)</td><td>7810 (4300-14400)</td></tr> <tr> <td>ESR, średnia (SD) [mm/godz.]</td><td>57,9 (25,3)</td><td>14,6 (13,1)</td></tr> <tr> <td>Poziom CRP, średnia (SD) mg/dl</td><td>82,9 (95,7)</td><td>15,19 (15,9)</td></tr> <tr> <td>Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, n (%)</td><td>8 (28,5%)</td><td>2 (7,1%)</td></tr> </table>	Parametr/cecha	W momencie rozpoczęcia terapii anakinrą, N=28	W ostatnim odnotowanym okresie obserwacji, N=28	Wiek, średnia (SD, zakres) [lata]	40,3 (11,8; 23-73)	42,76 (13,35; 23-78)	Płeć, męska: żeńska	9:19	9:19	Gorączka >39°C, n (%)	20 (71,4%)	4 (14,2%)	Wysypka, n (%)	11 (39,3%)	2 (7,1%)	Zapalenie stawów/ból stawów, n (%)	20 (71,4%)	9 (32,1%)	Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)	3,6 (3,2)	1,4 (2,9)	Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)	4,2 (4,5)	1,53 (4,1)	DAS28-ESR, średnia (SD)	5,38 (1,11)	2,20 (1,56)	Wysoka liczba neutrofilów, n (%)	15 (53,5%)	14 (50%)	Liczba neutrofilów, średnia (zakres)	17731 (4000-25650)	7810 (4300-14400)	ESR, średnia (SD) [mm/godz.]	57,9 (25,3)	14,6 (13,1)	Poziom CRP, średnia (SD) mg/dl	82,9 (95,7)	15,19 (15,9)	Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, n (%)	8 (28,5%)	2 (7,1%)	GKS; u niektórych pacjentów możliwe było stosowanie anakinry w monoterapii. Obniżenie dawki anakinry lub całkowite zaprzestanie jej stosowania również było możliwe u części chorych, bez wpływu na efekty terapii. Anakinra była dobrze tolerowana przez chorych.
Parametr/cecha	W momencie rozpoczęcia terapii anakinrą, N=28	W ostatnim odnotowanym okresie obserwacji, N=28																																										
Wiek, średnia (SD, zakres) [lata]	40,3 (11,8; 23-73)	42,76 (13,35; 23-78)																																										
Płeć, męska: żeńska	9:19	9:19																																										
Gorączka >39°C, n (%)	20 (71,4%)	4 (14,2%)																																										
Wysypka, n (%)	11 (39,3%)	2 (7,1%)																																										
Zapalenie stawów/ból stawów, n (%)	20 (71,4%)	9 (32,1%)																																										
Liczba tkliwych stawów, średnia (SD)	3,6 (3,2)	1,4 (2,9)																																										
Liczba obrzękniętych stawów, średnia (SD)	4,2 (4,5)	1,53 (4,1)																																										
DAS28-ESR, średnia (SD)	5,38 (1,11)	2,20 (1,56)																																										
Wysoka liczba neutrofilów, n (%)	15 (53,5%)	14 (50%)																																										
Liczba neutrofilów, średnia (zakres)	17731 (4000-25650)	7810 (4300-14400)																																										
ESR, średnia (SD) [mm/godz.]	57,9 (25,3)	14,6 (13,1)																																										
Poziom CRP, średnia (SD) mg/dl	82,9 (95,7)	15,19 (15,9)																																										
Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych, n (%)	8 (28,5%)	2 (7,1%)																																										

Referencja	Metodyka badania i wyniki			Wnioski	
	Powiększenie węzłów chłonnych, n (%)	4 (14,3%)	0 (0%)		
	Zapalenie gardła, n (%)	12 (42,8%)	2 (7,1%)		
	Zapalenie serologiczne (zapalenie osierdzia, zapalenie opłucnej), n (%)	5 (17,8%)	2 (7,1%)		
	Tabela 112. Odpowiedź na leczenie anakinrą w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji (po 23 miesiącach) [69].				
	Punkt końcowy	n (%)	Przerwanie stosowania anakinry		
			n		przyczyna
	Pierwotne niepowodzenie terapii	0 (0%)	-		-
	Całkowita remisja choroby	16 (57%)	4		Zdarzenie niepożądane: 1 Remisja: 3
	Częściowa remisja choroby	8 (29%)	4		Zdarzenia niepożądane: 1 Prokreacja: 1 Niesatysfakcjonująca odpowiedź: 2
	Utrata skuteczności terapii	4 (14%)	4		Utrata skuteczności terapii po uzyskaniu pierwotnie całkowitej remisji choroby: 4
Obniżenie stosowanej dawki anakinry					
U 6 pacjentów (21%) zmniejszono dawkę anakinry, spośród których u 3 (33%) nadal utrzymywała się remisja a u pozostałych nastąpił nawrót choroby. U pacjentów z nawrotem choroby, ponowne rozpoczęcie stosowania anakinry w standardowej dawce doprowadziło do ponownej remisji choroby. Metody zastosowana do zmniejszenia dawki była różne u poszczególnych pacjentów. U niektórych pacjentów następowało to stopniowo od 7, 6, 5, i 4 dp finalnie 3 zastrzyków / tydzień. U innych chorych dawkę zmniejszano natychmiast do 1 zastrzyku co 2 dni. Choć nie odnotowano istotnych różnic między opisanymi powyżej metodami redukcji dawki anakinry, u 4 pacjentów nastąpił nawrót choroby po rozpoczęciu stosowania leku co drugi dzień, przy czym nawrót nie pojawił się gdy zastosowano wolniejszą redukcję dawki tj. do 6, 5 i 4 wstrzyknięć/tygodniowo.					
Całkowite odstawienie było możliwe u 6 pacjentów (21%), którzy osiągnęli remisję: 3 z nich doświadczyło trwałej remisji bez leków a u 3 innych osób konieczne było ponowne wdrożenie anakinry z powodu nawrotu choroby, po którym ponownie uzyskano remisję choroby.					
Tabela 113. Stosowane leczenie w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji (po 23 miesiącach) w populacji pacjentów z AOSD [69].					
Pacjenci	n (%)	Komentarz	Stosowane leczenia w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji		

Referencja	Metodyka badania i wyniki				Wnioski
	Stosujący nadal anakinrę	16 (57%)	Całkowita remisja: 12 (w tym u 7 pacjentów z dominującymi objawami układowymi i u 5 z dominującymi objawami stawowymi) Częściowa remisja [odpowiedź]: 4 (w tym u 3 pacjentów z dominującymi objawami układowymi i u 1 z dominującymi objawami stawowymi)	Standardowa terapia: 10 Zmniejszenie dawki: 6	
	Przerwanie stosowania anakinry z uwagi na remisję choroby	3 (11%)	W tym u 1 pacjentów z dominującymi objawami układowymi i u 2 z dominującymi objawami stawowymi	Brak	
	Przerwanie stosowania anakinry z innych powodów	9 (32%)	Utrata skuteczności terapii: 4 Zdarzenie niepożądane: 2 Niesatysfakcjonująca odpowiedź na leczenie: 2 Prokreacja: 1	Anty-TNFα: 1 Rituksymab: 2 Tocilizumab: 1 MTX+GKS: 1 Brak danych: 3 Brak: 1	
	<u>Profil bezpieczeństwa:</u> Anakinra była dobrze tolerowana w badanej populacji. Jedynym zaobserwowanym zdarzeniem niepożądanym była wysypka w miejscu wstrzyknięcia, o łagodnym nasileniu u wszystkich pacjentów. Nie była ona związana z innymi objawami alergii i miała tendencję do spontanicznej regresji. Przerwanie terapii z jej powodu miało miejsce u 2 pacjentów (7%). Nie zaobserwowano poważnych epizodów infekcji.				
Riera i wsp. 2011 [70]	Badanie obserwacyjne, wielośrodkowe, jednoramienne, retrospektywne, przeprowadzone w populacji pacjentów z AOSD (N=41), którego celem było omówienie i porównanie z dostępnymi danymi literaturowymi objawów klinicznych choroby i wyników badań laboratoryjnych (w tym poziomu markerów stanu zapalnego) a także rezultatów terapii różnymi lekami. Przebieg choroby określono u 44% pacjentów jako monocykliczny, u 26% jako policykliczny a u 30% jako przewlekły, stawowy. U pacjentów stosowano następujący algorytm terapeutyczny: początkowo wszyscy leczeni byli aspiryną lub NLPZ. W przypadku gdy objawy stawowe lub systemowe uprzymywały się, do NLPZ dodawano GKS w wysokich dawkach (prednizon 0,5-1 mg/kg/dobę). Lek przeciwreumatyczny (DMARD; głównie MTX lub leflunomid, azatioprynę, hydroksychlorochinę, cyklosporynę A, salazapirynę) dodawano w sytuacji dalszego niepowodzenia terapii lub gdy wskazana była redukcja dawki GKS. U pacjentów, u których powyższe terapie okazały się nieskuteczne, dodawano lek biologiczny (bloker TNF-α lub anty-IL-1). Finalnie z 41 pacjentów, 5 (12,2%) stosowało anakinrę (w tym u 3 po wcześniejszym niepowodzeniu anty-TNF-α, a 2 jako pierwszy lek biologiczny). W populacji ogólnej (N=41 pacjentów) okres obserwacji wynosił co najmniej 12 miesięcy (średnia długość: 112,85 miesiąca; SD=60 miesięcy). Dane pozyskiwano z dokumentacji pacjentów. Poniżej przedstawiono dane jedynie dla subpopulacji pacjentów stosujących anakinrę. <u>Skuteczność:</u> Z 5 pacjentów leczonych anakinrą po niepowodzeniu GKS i DMARDs, wszyscy (100%) uzyskali remisję choroby.				Terapia anakinrą w populacji pacjentów z AOSD opornym na leczenie GKS i DMARDs prowadzi do uzyskania doskonałej odpowiedzi na leczenie.

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
	<u>Profil bezpieczeństwa:</u> Nie oceniano w populacji pacjentów leczonych anakinrą.	
Naumann i wsp. 2010 [71]	Opis 8 przypadków pacjentów z AOSD opornym na leczenie GKS, DMARDs (co najmniej MTX) a w niektórych przypadkach również leki biologiczne. Pacjenci stosowali anakinrę w dawce 100 mg/dobę przed okres czasu od 6 do 48 miesięcy. Przed rozpoczęciem terapii anakinrą u wszystkich pacjentów wystąpiła oporność na terapię co najmniej jednym DMARD, w tym MTX w średniej dawce 15,8 (SD=2,9) mg/tydzień [zakres: 10-20 mg/tydzień], a u 6 dodatkowo stosowano wcześniej leki biologiczne bez długotrwałego efektu. Wszyscy pacjenci uzyskali odpowiedź na wysokie dawki GKS, jednakże próby redukcji dawki do niskiej lub umiarkowanej prowadziły do wystąpienia objawów choroby. U połowy pacjentów dominowały objawy układowe choroby. <u>Skuteczność</u> Trwałą remisję choroby uzyskano u wszystkich ośmiu pacjentów po rozpoczęciu terapii anakinrą (okres leczenia 6–48 miesięcy w momencie publikacji badania). U wszystkich pacjentów objawy kliniczne, takie jak wysypka i zapalenie stawów znacznie poprawiły się w ciągu kilku godzin po pierwszym wstrzyknięciu anakinry. Markery stanu zapalnego (poziom białka CRP, wskaźnik ESR, liczba neutrofilów, poziom ferrytyny) znormalizowały się w ciągu 1–4 tygodni od rozpoczęcia leczenia anakinrą, z wyjątkiem pacjenta 8, u którego zaobserwowano wyraźny spadek CRP i ferrytyny, ale bez osiągnięcia prawidłowego poziomu w ostatnim okresie obserwacji. Co ciekawe, u pacjenta tego 3 dni po odstawieniu anakinry nastąpił nawrót gorączki i nieprawidłowości wskaźników czynności wątroby – po ponownym rozpoczęciu terapii anakinrą nastąpiła poprawa. U wszystkich pacjentów leczenie anakinrą umożliwiło szybką redukcję dawki jednocześnie stosowanych GKS (z średniej 62 mg/dobę prednizolonu wyjściowo do 6,5 mg/dobę w wyniku terapii anakinrą). W tym samym czasie, równoległe leczenie DMARD było niezbędne u czterech pacjentów. U 1 pacjenta MTX (w dawce 15 mg /tydzień) został przywrócony w 9. miesiącu z powodu sporadycznych bólów stawów; u pacjenta 3 leflunomid był kontynuowany (20 mg/dobę) z powodu bólu stawów; u pacjenta 7 kontynuowano stosowanie MTX (15 mg/tydzień) z powodu przerywanego bólu stawów; a u pacjenta 8 dodano do leczenia cyklosporynę w 6. miesiącu z powodu epizodu przedłużonego zapalenia stawów po czasowym przerwaniu stosowania anakinry. U czterech pacjentów nie było dalszej potrzeby kontynuacji terapii DMARD lub anty-TNF. <u>Profil bezpieczeństwa:</u> Nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem anakinry, oprócz samoograniczającego się rumienia w miejscu wstrzyknięcia u dwóch pacjentów.	U pacjentów z AOSD opornym na leczenie GKS i DMARDs, stosowanie anakinry pozwala uzyskać długotrwałą remisję choroby oraz znacznie zmniejszyć dawkę stosowanych jednocześnie GKS. Anakinra wydaje się być obiecującą strategią leczenia u pacjentów z opornym na leczenie AOSD.
Giampietro i wsp. 2010 [72]	Jednoramienne badanie obserwacyjne, jednoosrodkowe, retrospektywne w którym oceniano (na podstawie wystandaryzowanego kwestionariusza) efekty stosowania anakinry w populacji pacjentów z AOSD, p niepowodzeniu GKS i DMARDs (N=19) – u 52% chorych stosowano wcześniej z niepowodzeniem terapię lekami biologicznymi. Anakinrę stosowano podskórnie, w dawce 100 mg/dobę; okres obserwacji wyniósł średnio 30,7 miesiąca. Z 19 osób 6 miało przebieg układowy AOSD, a 13 osób – wielostawowy. Remisję (całkowitą odpowiedź na leczenie) definiowano jako całkowite ustąpienie objawów AOSD; częściowa odpowiedź definiowano jako utrzymywanie się niektórych objawów układowych lub stawowych. <u>Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej:</u> W okresie obserwacji wynoszącym średnio 30,7 miesiąca: - u 13 (68,4%) pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie;	Pacjenci z AOSD doświadczają spektakularnej odpowiedzi na leczenie anakinrą. Wyniki długoterminowego badania wskazują, że skuteczność terapii utrzymuje się bez nawrotów lub poważnych skutków ubocznych.

Referencja	Metodyka badania i wyniki	Wnioski
	- u 4 (21,1%) pacjentów uzyskano częściową odpowiedź na leczenie – objawy, które nadal się utrzymywały były głównie stawowe, podczas gdy objawy systemowe ustąpiły szybko po rozpoczęciu terapii; - 2 (10,5%) pacjentów doświadczyło wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie po 15 miesiącach terapii. Zastosowanie anakinry umożliwiło redukcję dawki GKS jak również DMARDs. Na ostatniej wyizce, 4 (21,1%) pacjentów przerwało terapię anakinrą z powodu remisji a u 4 kolejnych (21,1%) możliwa była redukcja dawki anakinry, bez wystąpienia nawrotu choroby. <u>Profil bezpieczeństwa:</u> Anakinra była dobrze tolerowana przez pacjentów z AOSD a zdarzenia niepożądane miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych należała wysypka w miejscu podania leku (w przypadku jednego pacjenta doprowadziła do przerwania terapii). Nie zaobserwowano wzrostu częstości infekcji.	
Kotter i wsp. 2007 [99]	Opis 4 przypadków pacjentów z AOSD, z utrzymującymi się objawami choroby pomimo leczenia GKS i DMARDs. Pacjenci stosowali anakinrę w dawce 100 mg/dobę, podskórną. Pacjentka I: 27 letnia chora, z AOSD zdiagnozowanym w marcu 2001 roku. Do terapii stosowanych przed anakinrą należały: pulsacyjna terapia GKS (100-250 mg/dobę), MTX (do 20 mg/tydzień, podskórną), hydroksychlorochina (2x200 mg), cyklosporyna A (3 mg/kg), azatiopryna (2 mg/kg), cyklofosfamid (750 mg/m², dożylnie co 3 tygodnie), mykofenolan mofetylu (2x100 mg doustnie), infliximab (5 mg/kg), etanercept (25 mg/2x tydzień, podskórną), prednizon 30 mg/dobę, a następnie terapia skojarzona MTX (15 mg/tydzień), leflunomidem (20 mg/dobę doustnie) i prednizonem (10 mg), pomimo której utrzymywała się gorączka 39°C, nieerozyjne zapalenie wielostawowe i tygodniowa wysypka. Po wdrożeniu terapii anakinrą w czerwcu 2002 roku, początkowo w skojarzeniu z leflunomidem, zaprzestano stosowania prednizonu w sierpniu 2002 roku. Stosowanie leflunomidu zakończono w grudniu 2003 roku, a pacjentka pozostawała w remisji choroby przez 44 miesiące. Pacjent II: 40 letni chory z AOSD zdiagnozowanym w 1999 roku, leczony prednizonem w dawce do 2 mg/kg, MTX. Po terapii prednizonem dożylnym 3x1000 mg z uwagi na ciężkie zaostrenie objawów choroby nie uzyskano poprawy klinicznej. W listopadzie 2004 roku wdrożono terapię anakinrą, która doprowadziła do normalizacji w ciągu 3 dni CRP, ESR oraz ustąpienia wszystkich klinicznych objawów choroby. Pacjent pozostawał w całkowitej remisji choroby przez 15 miesięcy. Dawkę anakinry redukowano kilkakrotnie, ale następował wtedy nawrót gorączki, wysypki i zapalenia stawów. Aktualnie anakinra stosowana jest w skojarzeniu z niskimi dawkami MTX, a w przyszłości planowane jest stosowanie jedynie MTX jako leczenia podtrzymującego. Pacjentka III: 33 letnia kobieta z AOSD rozpoznany w lutym 2005 roku. Chora stosowała prednizon (100 mg/dobę, doustnie), prednizon (1000 mg x3, dożylnie), MTX (25 mg/tydzień), bez poprawy objawów choroby. Po jednym dniu terapii anakinrą ustąpiła gorączka, a po tygodniu wszystkie objawy choroby. Dawka MTX została zredukowana do 5 mg/tydzień a prednizonu do 5 mg/dobę. W kwietniu 2005 roku rozmiar śledziony powrócił do prawidłowej wartości, ustąpiło powiększenie węzłów chłonnych, a poziom CRP, ESR, leukocytów, enzymów wątrobowych i ferrytyny unormalizował się. W miejscu podania anakinry wystąpił ciężki rumień, który uległ poparwie po 6 tygodniach. Pacjentka pozostawała na terapii MTX, anakinrą i niskimi dawkami GKS (12 miesięcy po rozpoczęciu stosowania anakinry) z utrzymującą się remisją choroby. W przyszłości planowane jest ograniczenie dawki anakinry i kontynuacja terapii MTX przez 1 rok. Pacjentka IV: 28 letnia kobieta z AOSD zdiagnozowanym w lutym 2005 roku. Chora leczona była prednizonem i MTX (20 mg/tydzień, podskórną), z utrzymującą się wysypką. Redukcja dawki prednizonu do mniejszej niż 20 mg/dobę była niemożliwa, ze względu na nawroty choroby. Po wdrożeniu terapii anakinrą dawka prednizonu została obniżona do 5 mg/dobę a MTX do 15 mg/tydzień, bez nawrotów choroby. Pacjentka pozostawała w remisji choroby przez 12 miesięcy.	Stosowanie anakinry w populacji pacjentów z AOSD opornym na terapię GKS i DMARDs wiąże się z uzyskaniem remisji choroby, która możliwa jest do utrzymania w długim okresie czasu. Dodatkowe zastosowanie anakinry prowadzi do redukcji stosowanych jednocześnie dawek GKS i DMARDs.

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Metodyka badania i wyniki								Wnioski	
	Tabela 114. Parametry laboratoryjne u pacjentów z AOSD przed i w czasie terapii anakinrą [99].									
	Parametr	Pacjent 1		Pacjent 2		Pacjent 3		Pacjent 4		
		Wyjściowo	Po anakinrze	Wyjściowo	Po anakinrze	Wyjściowo	Po anakinrze	Wyjściowo		Po anakinrze
	Liczba leukocytów [/ μ l]	22 940	7400	17880	4260	16150	6410	14660		7390
	Ferrytyna [μ g/dl]	9,6	1,3	1418	1,8	165	84,4	7,1		3,4
	AST [U/l]	5	7	56	43	163	44	32		14
	ALT [U/l]	6	10	67	33	93	60	30		15
	Dehydrogenaza mleczanowa [U/l]	Bd	Bd	334	199	999	393	128		122
	CRP [mg/dl]	13,6	0,17	29,23	0,15	13,84	0,55	5,64		0,26
	ESR [mm/godz.]	30	2	79	8	80	4	13		5
	IL-1 β [pg/ml]	0,274	0,151	2,11	0,41	2,53	0,83	0,23		0,34
	IL-6 [pg/ml]	0	0	5,7	0	134	4	2,4		0
	TNF- α [pg/ml]	8,5	0	15,4	7,7	13,5	5	8,5		0
	IL-18 [pg/ml]	2122	1007	>12 500	649	>12500	1540	3699		1540
	IL-1RA [pg/ml]	939	>30 000	bd	>30 000	8628	>30 000	1076		>30 000
Zgodnie z oczekiwaniami, w wyniku trapii anakinrą poziom IL-1RA wzrósł u wszystkich pacjentów.										

14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA ANAKINRY

14.6.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Dodatkową analizę bezpieczeństwa anakinry przeprowadzono w oparciu o dane z:

- Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Kineret® [106],
- streszczenie oraz 3 pełne, najnowsze raporty EPAR (Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) dla produktu leczniczego Kineret® [107], [108], [109],
- publicznego obwieszczenia dotyczącego podniesionego ryzyka ciężkich infekcji oraz neutropenii u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze Kineret® oraz Enbrel® [110],
- ulotki dla pacjenta zatwierdzonej przez FDA - produkt leczniczy Kineret® [111],
- obwieszczenia dotyczącego podniesionego ryzyka ciężkich zakażeń oraz neutropenii u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze Kineret® oraz Enbrel® [112],
- komunikatu dla fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczącego skarg związanych z produktem leczniczym Kineret® odnoszących się do obecności materiału stałego na powierzchni igieł [113],
- fragmentu zaleceń PRAC dotyczącego nowej treści informacji o produkcie leczniczym Kineret® [114],
- raportu Lareb dotyczącego zdarzeń niepożądanych [115],
- raportu dotyczącego działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków biologicznych opracowany na zlecenie Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [116];
- zestawienia raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do Lareb oraz WHO [117].

Charakterystyka Produktu Leczniczego Kineret® (anakinra, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 100 mg) [106]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej opisywaną reakcją niepożądaną we wszystkich badaniach produktu Kineret® kontrolowanych placebo prowadzonych u pacjentów z RZS były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, u większości pacjentów o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Reakcja w miejscu wstrzyknięcia stanowiła najczęstszą przyczynę wykluczenia pacjentów z RZS z udziału w badaniu produktu Kineret®. W badaniach prowadzonych u pacjentów z RZS częstość występowania ciężkich reakcji niepożądanych po zalecanej dawce produktu Kineret® (100 mg/dobę) była porównywalna z placebo (7,1% w porównaniu z 6,5% w grupie placebo). Częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u

pacjentów otrzymujących Kineret®, niż u pacjentów otrzymujących placebo (1,8% w porównaniu z 0,7%). Zmniejszenie liczby neutrofilów występowało częściej u pacjentów otrzymujących Kineret®, niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z CAPS pochodzą z otwartego badania prowadzonego u 43 pacjentów z NOMID/CINCA leczonych produktem Kineret® przez okres do 5 lat, przy czym całkowita ekspozycja na produkt Kineret® wynosiła 159,8 pacjentolat. W trakcie 5-letniego badania 14 pacjentów (32,6%) zgłosiło 24 ciężkie zdarzenia. Jedenaście ciężkich zdarzeń u 4 (9,3%) pacjentów uznano za związane z produktem Kineret®. Żaden pacjent nie przerwał leczenia produktem Kineret® w związku z działaniami niepożądanymi.

Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z chorobą Stilli pochodzą z częściowo otwartego i częściowo zaślepionego badania klinicznego z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem 15 pacjentów z uMIZS leczonych przez okres do 1,5 roku. Dodatkowe dane wspomagające stanowią zgłoszenia działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i opublikowane wyniki z badań klinicznych.

Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z rodzinną gorączką śródziemnomorską (FMF) pochodzą ze zgłoszeń działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i opublikowanych wyników z badań klinicznych.

Nie istnieją żadne przesłanki, wynikające z tych badań lub ze zgłoszeń zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, wskazujące na to, że ogólny profil bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z CAPS, FMF lub chorobą Stilli jest inny niż u pacjentów z RZS, z wyjątkiem ryzyka wystąpienia MAS u pacjentów z chorobą Stilli. Poniższa tabela działań niepożądanych odnosi się zatem do leczenia RZS, CAPS, FMF i choroby Stilli produktem leczniczym Kineret®.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu leczniczego Kineret®

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i ich kategorii częstości występowania. Kategorie częstości określono według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości, reakcje niepożądane są przedstawione w kolejności malejącego nasilenia.

Tabela 115. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych raportowanych u pacjentów z RZS, CAPS, FMF oraz chorobą Stillą podczas stosowania anakinry w postaci roztworu do wstrzykiwań z ampułkostrzykawką (Kineret®) [106].

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ciężkie zakażenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Neutropenia Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i świąd
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Ból głowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Niezakaźne zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Wysypka
Badania diagnostyczne	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

Ciężkie zakażenia

Częstość występowania ciężkich zakażeń w badaniach dotyczących RZS z zastosowaniem zalecanej dawki (100 mg/dobę) wynosiła 1,8% u pacjentów otrzymujących Kineret® i 0,7% u pacjentów otrzymujących placebo. Obserwacje prowadzone w okresie do 3 lat wykazały, że częstość występowania ciężkich zakażeń pozostawała stabilna. Najczęściej występowały zakażenia bakteryjne, takie jak zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie płuc oraz zakażenia kości i stawów. Po ustąpieniu zakażenia większość pacjentów kontynuowała udział w badaniu.

U 43 pacjentów z CAPS obserwowanych przez okres do 5 lat, częstotliwość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 0,1/rok. Najczęstszymi zakażeniami było zapalenie płuc oraz zapalenie żołądka i jelit. Stosowanie produktu Kineret® wstrzymano tymczasowo u jednego pacjenta. Wszyscy inni pacjenci kontynuowali leczenie produktem Kineret® w trakcie infekcji.

Z 15 pacjentów z uMIZS pozostających pod obserwacją przez okres do 1,5 roku, u jednego chorego wystąpiło ciężkie zapalenie wątroby w związku z zakażeniem wirusem cytomegalii. Nie istnieją żadne przesłanki wynikające z doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wskazujące na to, że rodzaj i nasilenie zakażeń u pacjentów z chorobą Stillą są inne niż u pacjentów z RZS lub CAPS.

W badaniach klinicznych i podczas stosowania produktu po wprowadzeniu go do obrotu zaobserwowano występowanie rzadkich przypadków zakażeń oportunistycznych, w których występowały patogeny grzybicze, prątkowe, bakteryjne i wirusowe. Zakażenia były obserwowane we wszystkich układach organizmu i notowane u pacjentów stosujących tylko Kineret® lub Kineret® w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi.

Neutropenia

W kontrolowanych placebo badaniach produktu Kineret® dotyczących RZS zastosowanie leczenia było związane z niewielkim zmniejszeniem średnich wartości całkowitej liczby leukocytów i bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC). Neutropenia ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$) wystąpiła u 2,4% pacjentów otrzymujących Kineret® i u 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpiły ciężkie zakażenia związane z neutropenią.

U 43 pacjentów z CAPS obserwowanych przez okres do 5 lat neutropenię odnotowano u 2 osób. Oba epizody neutropenii ustąpiły w trakcie leczenia produktem Kineret®.

Wśród 15 pacjentów z uMIZS pozostających pod obserwacją przez okres do 1,5 roku odnotowano jeden przypadek przemijającej neutropenii.

Trombocytopenia

W badaniach klinicznych prowadzonych u pacjentów z RZS, trombocytopenia wystąpiła u 1,9% leczonych pacjentów w porównaniu do 0,3% w grupie kontrolnej przyjmującej placebo. Trombocytopenia miała łagodny przebieg, tj. liczba płytek wynosiła $> 75 \times 10^9/l$. Przypadki łagodnej trombocytopenii zaobserwowano również u pacjentów z CAPS.

Po dopuszczeniu produktu Kineret® do obrotu donoszono o wystąpieniu przypadków trombocytopenii, w tym pojedynczych przypadków ciężkiej trombocytopenii (tj. liczba płytek wynosiła $< 10 \times 10^9/l$).

Reakcje alergiczne

W trakcie terapii produktem Kineret® niezbyt często zgłaszano reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywkę, wysypkę i świąd. Większość tych reakcji stanowiły wysypka plamisto-grudkowa lub pokrzywka.

U 43 pacjentów z CAPS obserwowanych przez okres do 5 lat żadna z reakcji alergicznych nie była poważna i żadne z działań niepożądanych nie wymagało przerwania leczenia produktem Kineret®.

U 15 pacjentów z uMIZS pozostających pod obserwacją przez okres do 1,5 roku, żadna z reakcji alergicznych nie była poważna i żadne z działań niepożądanych nie wymagało przerwania leczenia produktem Kineret®.

U 12 pacjentów z FMF leczonych przez 4 miesiące produktem Kineret w ramach opublikowanego, randomizowanego, kontrolowanego badania żadna z reakcji alergicznych nie została zgłoszona jako poważna i żadne z działań niepożądanych nie wymagało przerwania leczenia produktem Kineret®.

Immunogenność

W badaniach klinicznych dotyczących RZS u do 3% dorosłych pacjentów, przynajmniej raz w trakcie trwania obserwacji stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących przeciw substancji anakinra. Obecność przeciwciał była zwykle przemijająca i nie była związana z występowaniem działań niepożądanych czy zmniejszeniem skuteczności leku.

Dodatkowo w badaniach klinicznych z udziałem dzieci u 6% z 86 pacjentów z MIZS, lecz u żadnego z 15 pacjentów z podtypem układowym MIZS, przynajmniej raz w trakcie trwania obserwacji wykryto obecność przeciwciał neutralizujących przeciwko substancji anakinra.

U większości pacjentów z CAPS uczestniczących w badaniu 03-AR-0298 pojawiły się przeciwciała przeciw substancji produktu: anakinra. Nie było to związane z klinicznie istotnym wpływem na farmakokinetykę, skuteczność lub bezpieczeństwo.

Zdarzenia dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych obserwowano przejściowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Stanu tego nie wiązano z podmiotowymi i przedmiotowymi objawami uszkodzenia komórek wątroby, z wyjątkiem jednego pacjenta z uMIZS, u którego wystąpiło ciężkie zapalenie wątroby w wyniku zakażenia wirusem cytomegalii.

Po dopuszczeniu produktu do obrotu donoszono o pojedynczych przypadkach niezakaźnego zapalenia wątroby. Zdarzenia dotyczące wątroby w okresie stosowania produktu po dopuszczeniu do obrotu zgłaszano głównie u pacjentów leczonych z powodu choroby Stilla i u pacjentów z czynnikami predysponującymi, np. zwiększoną aktywnością transaminaz w przeszłości przed rozpoczęciem leczenia produktem Kineret®.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Tego typu reakcje występują zwykle w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia i ustępują w ciągu 4-6 tygodni. Jeżeli u pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzono odczynu w miejscu wstrzyknięcia, odczyn nie wystąpił w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, częstość jego występowania podczas dalszego leczenia była niewielka.

U pacjentów z RZS odczyn w miejscu wstrzyknięcia był najczęstszym, stale opisywanym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu Kineret®. Nasilenie większości reakcji w miejscu wstrzyknięcia (95%) określono jako łagodne do umiarkowanego. Odczyny w miejscu wstrzyknięcia najczęściej dotyczyły obecności co najmniej jednego z następujących objawów: rumienia, podskórnego wynaczynienia krwi, zapalenia i bólu. Podczas leczenia dawką 100 mg/dobę, odczyn w miejscu wstrzyknięcia wystąpił u 71% pacjentów z RZS, w porównaniu z 28% pacjentów otrzymujących placebo.

U 43 pacjentów z CAPS obserwowanych przez okres do 5 lat nie odnotowano tymczasowego lub stałego przerwania terapii produktem Kineret® przez pacjenta z powodu reakcji w miejscu iniekcji.

U 15 pacjentów z uMIZS pozostających pod obserwacją przez okres do 1,5 roku, odczyn w miejscu wstrzyknięcia był najczęstszym, stale opisywanym zdarzeniem niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Kineret®. U jednego z 15 pacjentów przerwano leczenie w związku z odczynem w miejscu wstrzyknięcia.

U pacjentów z FMF rodzaje i częstość występowania odczynów w miejscu wstrzyknięcia są podobne do tych obserwowanych u pacjentów z RZS i uMIZS. Przypadki przerwania leczenia w związku z odczynem w miejscu wstrzyknięcia występowały również u pacjentów z FMF.

Zwiększone stężenie cholesterolu

W badaniach klinicznych dotyczących RZS, 775 pacjentów przyjmujących codziennie Kineret® w dawkach 30 mg, 75 mg, 150 mg, 1 mg/kg lub 2 mg/kg, odnotowano zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego od 2,4% do 5,3% w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem Kineret®, bez zależności między odpowiedzią na lek i wielkością dawki. Podobny schemat zaobserwowano po 24 tygodniach leczenia produktem Kineret®. W grupie otrzymującej placebo (n=213) w tygodniu 2 nastąpiło zmniejszenie stężenia cholesterolu o około 2,2%, a w tygodniu 24 o 2,3%. Brak danych dotyczących cholesterolu LDL lub HDL.

Dzieci i młodzież

Produkt Kineret® badano u 36 pacjentów z CAPS, 15 pacjentów z uMIZS i 71 pacjentów z innymi postaciami MIZS, w wieku od 8 miesięcy do < 18 lat, przez okres do 5 lat. Z wyjątkiem zakażeń i powiązanych objawów, o których donoszono częściej u pacjentów w wieku <2 lat, profil

bezpieczeństwa był podobny w całej populacji pediatrycznej. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego w populacji dorosłych i nie odnotowano klinicznie istotnych nowych reakcji niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych nie zaobserwowano występowania toksyczności powodującej konieczność zmniejszenia dawki.

W badaniach dotyczących posocznicy 1 015 pacjentom dożylnie podawano Kineret® w dawkach do 2 mg/kg/godz. przez 72 godziny (~35-krotność dawki zalecanej w przypadku RZS). Profil zdarzeń niepożądanych występujących podczas wymienionych badań nie wykazywał ogólnych różnic w stosunku do profilu obserwowanego w badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie obserwowano wpływu anakinry na płodność, rozwój we wczesnych okresach życia, okresie embrionalnym, płodowym, ani w okresie około- i poporodowym szczurów, którym podawano dawki nawet 100-krotnie większe od stosowanych u ludzi (2 mg/kg mc./dobę). Nie obserwowano wpływu na rozwój embrionalny, ani płodowy królików, którym podawano dawki 100 razy większe od stosowanych u ludzi.

Na podstawie standardowego zestawu testów identyfikacji zagrożeń związanych z DNA nie stwierdzono, by anakinra indukowała mutacje komórek bakterii lub ssaków. Anakinra nie powodowała zwiększenia częstości występowania zaburzeń chromosomalnych, ani dotyczących jąder komórek szpiku kostnego myszy. Nie prowadzono długoterminowych badań oceniających rakotwórczość anakinry. Dane uzyskane w badaniach myszy z nadmierną ekspresją IL-1ra oraz myszy z mutacją polegającą na braku receptorów IL-1ra nie wskazują na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów.

Badanie toksykologiczne i badanie interakcji toksykokinetycznych u szczurów nie wykazało zmiany właściwości toksykologicznych, ani farmakokinetycznych metotreksatu na skutek podawania produktu Kineret®.

Młode szczury otrzymujące dawki do 100 razy większe od stosowanych u ludzi od 7 dnia po porodzie do okresu młodzieńczego nie wykazały żadnych oznak niepożądanego działania produktu.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek substancję pomocniczą lub białka otrzymywane z *E. coli*. Leczenia produktem Kineret® nie należy rozpoczynać u pacjentów z neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów ANC < $1,5 \times 10^9/l$).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje alergiczne

Reakcje alergiczne, w tym reakcję anafilaktyczną i obrzęk naczynioruchowy, zgłaszano niezbyt często. W większości przypadków były to wysypki plamisto-grudkowe lub pokrzywkowe. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych należy przerwać podawanie produktu Kineret® i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zdarzenia dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych obserwowano przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Stanu tego nie wiązano z podmiotowymi i przedmiotowymi objawami uszkodzenia komórek wątroby, z wyjątkiem jednego pacjenta z uMIZS, u którego wystąpiło ciężkie zapalenie wątroby w wyniku zakażenia wirusem cytomegalii.

Po dopuszczeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki występowania zdarzeń dotyczących wątroby, które nie wpływały na czynność wątroby. Większość pacjentów leczono z powodu choroby Stilla lub występowały u nich czynniki predysponujące, np. zwiększona aktywność aminotransferaz w wywiadzie. Ponadto, podczas leczenia produktem Kineret® u pacjentów z chorobą Stilla zgłaszano przypadki niezakaźnego zapalenia wątroby, z pojedynczymi przypadkami ostrej niewydolności wątroby.

U pacjentów z chorobą Stilla zdarzenia dotyczące wątroby występują najczęściej w ciągu pierwszego miesiąca leczenia produktem leczniczym Kineret®. Należy rozważyć przeprowadzanie rutynowych badań stężenia enzymów wątrobowych podczas pierwszego miesiąca leczenia, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami predysponującymi lub u których występują objawy zaburzenia czynności wątroby. Nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu Kineret® u pacjentów z AspAT/AlAT $\geq 1,5 \times$ górnej granicy normy.

Ciężkie zakażenia

Stosowanie produktu Kineret® wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania ciężkich zakażeń (1,8%) w porównaniu z placebo (0,7%) u pacjentów z RZS. U niewielkiej liczby pacjentów z astmą oskrzelową częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów przyjmujących Kineret® (4,5%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (0%). Infekcje te występowały głównie w obrębie układu oddechowego. Nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu Kineret® u pacjentów z przewlekłymi i ciężkimi zakażeniami.

Leczenia produktem Kineret® nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnymi zakażeniami. U pacjentów z RZS leczenie produktem Kineret® należy przerwać w razie wystąpienia ciężkiej infekcji. U pacjentów z CAPS lub FMF leczonych produktem Kineret® istnieje ryzyko nawrotu choroby po przerwaniu terapii produktem Kineret®. Terapię produktem Kineret® można również kontynuować w trakcie ciężkiego zakażenia, prowadząc ściśle monitorowanie pacjenta.

Zespół aktywacji makrofagów (ang. MAS) jest znanym, zagrażającym życiu schorzeniem, które może wystąpić u pacjentów z chorobą Still'a. W przypadku wystąpienia lub podejrzenia MAS należy bezzwłocznie rozpocząć ocenę i leczenie. Lekarze powinni zwracać uwagę na objawy zakażenia lub na zaostrzenie choroby Still'a, ponieważ są to znane czynniki sygnalizujące MAS. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące tego czy pacjenci z chorobą Still'a mogą kontynuować leczenie produktem leczniczym Kineret® w trakcie ciężkiego zakażenia. W przypadku kontynuacji leczenia produktem leczniczym Kineret® w trakcie ciężkiego zakażenia wymagane jest ściśle monitorowanie pacjenta w celu zmniejszenia ryzyka zaostrzenia choroby.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki MAS u pacjentów z chorobą Still'a leczonych produktem leczniczym Kineret®. U pacjentów z chorobą Still'a istnieje podwyższone ryzyko spontanicznego wystąpienia MAS. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego między produktem leczniczym Kineret® a MAS. Lekarze powinni zachować ostrożność, podając Kineret® pacjentom, u których występowały nawracające zakażenia lub schorzenia towarzyszące, w których zwiększa się ryzyko zakażeń.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Kineret® u pacjentów z utajoną gruźlicą jest nieznane. Istnieją doniesienia o gruźlicy u pacjentów otrzymujących kilka biologicznych terapii przeciwpalnych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Kineret® pacjentów należy poddać badaniom przesiewowym w kierunku gruźlicy utajonej. Należy także uwzględnić dostępne wytyczne medyczne.

Inne terapie przeciwreumatyczne wiążano z nawrotem zapalenia wątroby typu B. Dlatego, przed rozpoczęciem leczenia produktem Kineret® należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby zgodnie z opublikowanymi wytycznymi.

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy jest eliminowany na drodze przesączania kłębuszkowego, a następnie metabolizmu kanalikowego. W związku z tym klirens osoczowy produktu leczniczego Kineret® zmniejsza się wraz ze zmniejszającą się czynnością nerek. W przypadku pacjentów z nieznaczną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 60 do 89 ml/min) dostosowanie dawki nie jest konieczne. Należy zachować należyłą ostrożność, stosując produkt leczniczy Kineret® u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 30 do 59 ml/min). U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek, w tym u pacjentów dializowanych, należy rozważyć podawanie zleconej dawki produktu leczniczego Kineret® co drugi dzień.

Neutropenia

W badaniach dotyczących RZS prowadzonych z kontrolą placebo produkt Kineret® był często związany z neutropenią ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$). U pacjentów z CAPS i chorobą Stilla obserwowano przypadki neutropenii. U pacjentów z neutropenią ($ANC < 1,5 \times 10^9 /l$) nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą produktu Kineret®. Zaleca się, by przed rozpoczęciem stosowania produktu Kineret® oznaczyć liczbę neutrofilów, a po rozpoczęciu terapii monitorować liczbę neutrofilów raz na miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie raz na kwartał. U pacjentów, u których wystąpiła neutropenia ($ANC < 1,5 \times 10^9 /l$), należy przerwać podawanie produktu Kineret® i ściśle monitorować bezwzględną liczbę neutrofilów. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Kineret® u pacjentów z neutropenią.

Zdarzenia dotyczące płuc

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, proteinozy pęcherzyków płucnych i nadciśnienia płucnego głównie u dzieci i młodzieży z chorobą Stilla leczonych inhibitorami IL-6 i IL-1, w tym produktem Kineret®. Wydaje się, że pacjenci z trisomią 21 stanowią znaczny odsetek tych przypadków. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego z produktem leczniczym Kineret®.

Immunosupresja

Wpływ leczenia produktem Kineret® na istniejące nowotwory złośliwe nie był badany. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu Kineret® u pacjentów, u których rozpoznano wcześniej chorobę nowotworową.

Nowotwory złośliwe

U pacjentów z RZS ryzyko wystąpienia chłoniaków może wzrosnąć średnio 2–3-krotnie. W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących Kineret® częstość występowania chłoniaków była większa niż w populacji ogólnej. Częstość ta była zgodna z częstością zanotowaną u pacjentów z RZS.

W badaniach klinicznych bezwzględna częstość występowania nowotworów złośliwych w grupie pacjentów otrzymujących Kineret® i w grupie pacjentów otrzymujących placebo była taka sama i nie odbiegała od częstości występowania w populacji ogólnej. Co więcej, całkowita częstość występowania nowotworów złośliwych nie wzrosła w ciągu 3 lat stosowania produktu Kineret®.

Szczepienia

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 126 pacjentów, w którym jednocześnie podano Kineret® i szczepionkę zawierającą toksoidy, tężcowy i błoniczy, nie zaobserwowano różnic w odpowiedzi immunologicznej polegającej na wytworzeniu przeciwciał przeciw tężcowym pomiędzy grupami przyjmującymi Kineret® i placebo. Brak danych dotyczących wpływu szczepionek zawierających inne inaktywowane antygeny u pacjentów otrzymujących Kineret®. Brak danych dotyczących zarówno wpływu szczepień szczepionkami zawierającymi żywe organizmy, jak i wpływu wtórnych dróg przenoszenia zakażenia przez szczepionki zawierające żywe organizmy u pacjentów otrzymujących Kineret®. W związku z tym szczepionek zawierających żywe mikroorganizmy nie należy stosować jednocześnie z produktem Kineret®.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

W badaniach klinicznych uczestniczyło w sumie 752 pacjentów z RZS w wieku powyżej 65 lat, w tym 163 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Nie zaobserwowano ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania, ani skuteczności między pacjentami należącymi do tych grup, a pacjentami z młodszych grup wiekowych. Doświadczenie dotyczące leczenia starszych pacjentów z CAPS, FMF i chorobą Still'a jest ograniczone. Z uwagi na z reguły większą częstość występowania zakażeń w populacji osób starszych, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

Jednoczesne stosowanie produktu Kineret® i antagonistów TNF- α

Stwierdzono, że jednoczesne stosowanie produktu Kineret® i etanerceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem ciężkich infekcji i neutropenii, w porównaniu z monoterapią etanerceptem u pacjentów z RZS. Nie stwierdzono, by wspomniane leczenie skojarzone wiązało się z dodatkowymi korzyściami klinicznymi. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Kineret® z etanerceptem, ani innymi lekami z grupy antagonistów TNF- α .

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 100 mg, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji produktu Kineret® z innymi produktami leczniczymi. Podczas badań klinicznych nie obserwowano interakcji pomiędzy produktem Kineret® i innymi produktami leczniczymi, w tym niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, glikokortykosteroidami, ani lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).

Jednoczesne stosowanie produktu Kineret® i antagonistów TNF-α

W badaniu klinicznym prowadzonym w grupie pacjentów z RZS otrzymujących Kineret® i etanercept w trakcie leczenia metotreksatem zaobserwowano większą częstość występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii, niż u pacjentów otrzymujących etanercept w monoterapii i wyższą niż we wcześniejszych badaniach, w których stosowano jedynie Kineret®. Nie wykazano dodatkowych korzyści klinicznych związanych z jednoczesnym stosowaniem produktów Kineret® i etanercept. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Kineret® z etanerceptem oraz z innymi antagonistami TNF-α.

Substraty cytochromu P450

Tworzenie enzymów CYP450 jest hamowane przez podwyższone stężenia cytokin (np. IL-1) w trakcie przewlekłego zapalenia. Dlatego też można oczekiwać, że w przypadku takich antagonistów receptora IL-1 jak anakinra, tworzenie enzymów CYP450 może zostać znormalizowane w trakcie terapii. Jest to istotne klinicznie w przypadku substratów CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. warfaryna i fenytoina). Przed rozpoczęciem lub zakończeniem terapii produktem Kineret® u pacjentów, przyjmujących tego rodzaju produkty lecznicze należy rozważyć terapeutyczne monitorowanie działania lub stężenia tych produktów. Może wystąpić konieczność modyfikacji dawki produktu leczniczego.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania anakinry u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania anakinry w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy anakinra/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia produktem Kineret® należy przerwać karmienie piersią.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu

Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego

Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem nowego wskazania do stosowania produktu leczniczego Kineret® u pacjentów z chorobą Stilla w każdym Państwie Członkowskim, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwymi organami krajowymi treść i format programu edukacyjnego, w tym media komunikacyjne, sposoby dystrybucji i inne aspekty programu. Główne cele programu to zapewnienie informacji na temat

sposobu podawania, zwrócenie uwagi na potencjalne ryzyko wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów (MAS) i potencjalne ryzyko ciężkich zakażeń.

Podmiot odpowiedzialny zagwarantuje, że w każdym Państwie Członkowskim, w którym Kineret® został wprowadzony do obrotu wszyscy członkowie fachowego personelu medycznego i pacjenci i (lub) opiekunowie, którzy zamierzają przepisywać lub stosować produkt leczniczy Kineret® otrzymają poniższy pakiet edukacyjny:

- materiały edukacyjne dla lekarzy,
- pakiet informacyjny dla pacjentów i opiekunów.

Materiały edukacyjne dla lekarzy powinny zawierać:

- Charakterystykę produktu leczniczego,
- wytyczne dla fachowego personelu medycznego.

Wytyczne dla fachowego personelu medycznego powinny zawierać następujące istotne elementy:

- znaczenie wyjaśnienia pacjentom i (lub) opiekunom sposobu używania strzykawki oraz właściwej techniki wstrzykiwania,
- informację, że rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Kineret® u pacjentów, u których występuje zakażenie nie jest zalecane,
- informacje na temat zespołu MAS u pacjentów otrzymujących produkt w leczeniu choroby Still'a,
- znaczenie zapewnienia pacjentom i (lub) opiekunom materiałów edukacyjnych.

Pakiet informacyjny dla pacjentów i opiekunów powinien zawierać:

- ulotkę dla pacjenta,
- wytyczne dla pacjenta i opiekuna,
- kartę informacyjną pacjenta.

Wytyczne dla pacjenta i opiekuna powinny zawierać następujące istotne elementy:

- instrukcje dotyczące używania strzykawki,
- instrukcje dotyczące właściwego sposobu wstrzykiwania oraz usuwania zużytych strzykawek,
- postępowanie w przypadku reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Karta informacyjna pacjenta powinna zawierać następujące istotne elementy:

- dane identyfikacyjne pacjenta,
- dane kontaktowe lekarza.
- przepisana dawka produktu leczniczego Kineret®,
- wczesne objawy wskazujące na MAS,
- opis objawów ciężkiego zakażenia.

Streszczenie oraz najnowsze, pełne raporty EPAR dla produktu leczniczego Kineret® [107]**Streszczenie EPAR - ryzyko związane ze stosowaniem leku Kineret®**

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Kineret® (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów) to ból głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, zasinienie, ból i stan zapalny) oraz podwyższone stężenie cholesterolu we krwi.

Leku Kineret® nie wolno stosować u osób z nadwrażliwością (alergią) na anakinrę, którykolwiek inny składnik leku lub na białka wytwarzane przez *Escherichia coli*. Nie wolno rozpoczynać stosowania leku Kineret® u pacjentów z neutropenią.

Podstawy dopuszczenia do obrotu leku Kineret® w Unii Europejskiej

Europejska Agencja ds. Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Kineret® przewyższają ryzyko w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych reumatoidalnego zapalenia stawów w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na monoterapię metotreksatem. Agencja zaleciła przyznanie pozwolenia na dopuszczenie leku Kineret® do obrotu. Z uwagi na korzystne działanie i na fakt, że nie było żadnych nowych obaw co do bezpieczeństwa. Agencja uznała również, że także w przypadku pacjentów z CAPS, rodzinną gorączką śródziemnomorską i chorobą Still'a korzyści przewyższają ryzyko. Pomimo że w przypadku pacjentów z chorobą Still'a jest większe ryzyko wystąpienia problemów ze strony wątroby, uznano, że korzyści płynące ze stosowania leku przewyższają to ryzyko.

Środki podejmowane w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Kineret®

W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Kineret® w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta zawarto zalecenia i środki ostrożności przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów. Tak jak w przypadku wszystkich leków, dane o stosowaniu leku Kineret® są stale monitorowane. Zgłaszane działania niepożądane leku Kineret® są starannie oceniane i podejmowane są wszystkie czynności konieczne do ochrony pacjentów.

Pełna treść raportu EPAR z dnia 22 lutego 2018 roku, dotyczącego rozszerzenia wskazanias dla Anakinry o chorobę Still'a (uMIZS i AOSD) [107]

Profil bezpieczeństwa stosowania anakinry oceniony został u pacjentów z chorobą Still'a, reumatoidalnym zapaleniem stawów, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, CAPS oraz chorych z innymi schorzeniami, u których substancja ta była stosowana długotrwale. Pomimo iż anakinra w momencie sporządzania raportu EPAR nie była zatwierdzona do stosowania w leczeniu

uMIZS, jej użycie w przypadku tego schorzenia jest szeroko udokumentowane w literaturze, w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Ocenę profilu bezpieczeństwa wśród pacjentów z chorobą Stilla (dorośli oraz populacja pediatryczna - uMIZS) przeprowadzono na podstawie:

- rezultatów fazy *open label* badania klinicznego obejmującej chorych z MIZS, w tym subpopulację z postacią układową tego schorzenia;
- indywidualnych raportów bezpieczeństwa (ang. *individual case safety report*, ICSR) pacjentów ze wskazaniem choroby Stilla (o początku w wieku dziecięcym oraz u dorosłych) włączonych do baz danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania anakinry po dopuszczeniu jej do obrotu.

Ocenę profilu bezpieczeństwa wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, CAPS oraz innymi wskazaniami przeprowadzono na podstawie:

- badań pacjentów z różnymi schorzeniami uczestniczących w badaniach klinicznych anakinry od momentu ich zainicjowania (od 1994 roku);
- zagregowanych wyników badań pacjentów z RZS przyjmujących anakinrę lub placebo;
- prospektywnego badania otwartego (*open label*) obejmującego pacjentów z NOMID, głównie pediatrycznych;
- indywidualnych raportów bezpieczeństwa (ang. *individual case safety report*, ICSR) pacjentów ze wskazaniem innym niż choroba Stilla włączonych do baz danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania anakinry po dopuszczeniu jej do obrotu.

Ekspozycja na leczenie – choroba Stilla

Według dostępnych danych, ekspozycja na leczenie w populacji pacjentów pediatrycznych z postacią układową MIZS (N=15), leczonych anakinrą przyjmowaną w dawce 1 mg/kg (maksimum - 100 mg, bez możliwości zwiększenia dawki), wynosiła 15,6 pacjentolat. Z kolei wśród dorosłych (N=86) było to 62,8 pacjentolat.

Dawki podawane pacjentom pediatrycznym wahały się od 1 do 2 mg/kg/dobę (maksimum 100 mg/dobę). Jednocześnie, podwyższenie dawki do 11 mg/kg/dobę nie było związane z dodatkowymi problemami dotyczącymi bezpieczeństwa terapii anakinrą. Wśród dorosłych, powszechnie stosowana dawka to 100 mg/dobę.

Ekspozycja na leczenie – inne wskazania

W roku 2002 anakinra została dopuszczona w Unii Europejskiej do stosowania w skojarzeniu z metotreksatem u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie odpowiadali na monoterapię metotreksatem. W ramach badań prowadzonych przez podmiot odpowiedzialny, do

chwili powstania raportu ekspozycja na leczenie wyniosła 6404 pacjentolat, przy liczbie pacjentów 8518. W przypadku CAPS ekspozycja na leczenie szacowana była na 159,8 pacjentolat. Według badań wziętych pod uwagę w raporcie większość z nich przyjmowała anakinrę dłużej niż 4 lata, natomiast ponad 90% było leczonych tą substancją dłużej niż rok. Z kolei szacowana po dopuszczeniu do obrotu ekspozycja na leczenie we wszystkich wskazaniach wynosiła 87,969 pacjentolat.

Zdarzenia niepożądane – na podstawie badań 990758/990779 (Ilowite 2009 [118]-[120]). W całości populacji (pacjenci z uMIZS i MIZS) uczestniczącej w fazie zaślepionej częstość występowania zdarzeń niepożądanych były porównywalne dla anakinry i placebo (odpowiednio 12,7 i 15,1 zdarzeń/pacjentorok). W fazie otwartej badania 990779 wskaźnik ten obniżył się do 5,7 zdarzenia/pacjentorok (204 zdarzeń u 30 pacjentów).

Całkowita liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła 7, przy czym wszystkie dotyczyły grupy przyjmującej anakinrę. Były to 3 zdarzenia u 3 pacjentów w fazie otwartej (0,2 zdarzenia/pacjentorok) badania 990758, 1 zdarzenie u 1 chorego w fazie zaślepionej (0,1 zdarzenia/pacjentorok) oraz 3 zdarzenia u 2 pacjentów (0,1 zdarzenia/pacjentorok) podczas fazy otwartej badania 990779.

Zdarzenia niepożądane były powodem utraty 4 (4,6%) pacjentów z fazy otwartej badania 990758, 1 (3%) z grupy przyjmującej anakinrę w fazie zaślepionej oraz 3 (6,8%) z fazy otwartej badania 990779. Z tego samego powodu czasowo udział w badaniach przerwał 1 (3%) chory z grupy przyjmującej anakinrę w fazie zaślepionej oraz 2 (4,55%) osoby a w fazie otwartej badania 990779.

Zdarzenia niepożądane – na podstawie opublikowanych badań w populacji pacjentów z chorobą Stilla Wśród pacjentów z chorobą Stilla o początku w wieku dziecięcym najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądany były reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Częstość ich występowania zmniejszała się jednak wraz z kontynuowaniem terapii anakinrą. Dodatkowo, jedynie w niewielu przypadkach zdarzenie to stanowiło przyczynę przerwania leczenia. Także infekcje, zarówno wirusowe, jak i bakteryjne, stanowiły częste zdarzenia niepożądane w omawianej populacji. Nie były one jednak ciężkie, a dodatkowo żadne z nich nie występowały w miejscu wstrzyknięcia.

Dorośli pacjenci z chorobą Stilla także najczęściej raportowali reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Nie były one jednak ciężkie, ani też nie powodowały przerwania terapii anakinrą. Podobnie jak w przypadku populacji pediatrycznej, zgłaszano także występowanie infekcji, jednak również w tej grupie, nie były to zdarzenia prowadzące do zaprzestania leczenia.

Zdarzenie niepożądane – na podstawie badań 990758/990779 (Ilowite 2009 [118]-[120])

Chorzy z MIZS o początku układowym również najczęściej zgłaszali reakcje w miejscu wstrzyknięcia, a w następnej kolejności wysypkę oraz bóle głowy. Miały one jednak przebieg łagodny do umiarkowanego i nie były powodem przerwania terapii anakinrą. Często zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były także gorączka, bóle stawów oraz brzucha, które również charakteryzowały się nasileniem łagodnym do umiarkowanego.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz bóle głowy należały także do zdarzeń niepożądanych zgłaszanych najczęściej przez chorych z MIZS, niezależnie od typu przebiegu choroby. Dodatkowo, raportowali oni także infekcje górnych dróg oddechowych, jak również gorączkę oraz ból stawów. Większość tych zdarzeń miała jednak przebieg łagodny do umiarkowanego.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Śmierć

Podczas badań klinicznych 990758/990779 (Ilowite 2009 [118]-[120]) nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Według dostępnych danych, zgłaszanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu 28 pacjentów z chorobą Still'a leczonych anakinrą zmarło na skutek ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Jednocześnie jednak, ze względu na mnogość czynników występujących podczas leczenia, nie było możliwe jednoznaczne ustalenie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem anakinry oraz wspomnianymi zdarzeniami niepożądanymi.

Ciężkie zdarzenia niepożądane – pacjenci z chorobą Still'a o początku w wieku dziecięcym (w tym uMIZS)

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały infekcje oraz MAS. Chorzy, u których odnotowany został zespół aktywacji makrofagów kontynuowali lub wznowili terapię anakinrą, co nie spowodowało nawrotu MAS. Jedynie w jednym badaniu ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 100% (3/3) pacjentów. Było to jednak związane z wcześniej występującym zapaleniem wątroby. 2 z nich powróciło jednak do leczenia anakinrą, co nie wiązało się z ponownym wystąpieniem ciężkich zdarzeń niepożądanych ze strony wątroby. Ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowane zostały u 33 (12%) spośród 273 chorych. Nie odnotowano także różnicy pomiędzy ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów z postacią układową MIZS, w porównaniu do całości badanej populacji chorych z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Podsumowując, z wyjątkiem MAS, typy ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów z uMIZS leczonych anakinrą są zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa tej substancji. Są one także analogiczne do odnotowywanych w populacji dorosłych z RZS.

Ciężkie zdarzenia niepożądane –choroba Stilla u dorosłych

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii anakinrą należały różne typy reakcji skórnych oraz infekcje bakteryjne i wirusowe. Zaobserwowano jedynie 2 przypadki MAS, co sugeruje jego niższą częstość występowania u dorosłych z chorobą Stilla, w porównaniu do populacji pediatrycznej. Ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowane zostały u 4 (0,2%) spośród 211 chorych.

Istotne zdarzenia niepożądane

Infekcje

U ogółu pacjentów infekcje występowały relatywnie rzadko, a ich częstość spadała wraz z czasem. Spośród nich, najczęściej raportowane były infekcje górnych dróg oddechowych. Zdarzenia te częściej dotyczyły chorych w młodszym wieku oraz płci żeńskiej, jednak przyczyna tych różnic nie jest znana. Nie zaobserwowano także rozbieżności pod względem profilu bezpieczeństwa w odniesieniu do infekcji u pacjentów z uMIZS oraz ogółu badanych. Podsumowując, nic nie wskazuje na istotne różnice w częstotliwości występowania łagodnych, jak i ciężkich infekcji u pacjentów z chorobą Stilla, w porównaniu z innymi grupami leczonymi anakinrą. Oprócz rutynowych raportów z nadzoru bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu, wszystkie ciężkie infekcje są jednak systematycznie sprawdzane na poziomie poszczególnych przypadków.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Różne rodzaje reakcji w miejscu wstrzyknięcia stanowią najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane, zarówno w trakcie badań, jak i po dopuszczeniu anakinry do obrotu. Większość z nich charakteryzuje się jednak nasileniem łagodnym do umiarkowanego. Reakcje te są relatywnie najczęstsze w populacji pediatrycznej, rzadziej występują z kolei u osób starszych. Schłodzenie miejsca wstrzyknięcia, jak również miejscowe podanie kortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych mogą jednak złagodzić objawy reakcji skórnych.

Zespół aktywacji makrofagów (MAS)

Infekcje występujące u pacjentów z chorobą Stilla są znanym czynnikiem ryzyka wystąpienia MAS, co należy wziąć to pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o przerwaniu leczenia anakinrą. Większość pacjentów, po wyleczeniu zespołu aktywacji makrofagów, kontynuowała lub wznawiała bowiem leczenie anakinrą bez nawrotu MAS. Ponadto anakinra stosowana w skojarzeniu z dodatkową terapią immunosupresyjną lub w monoterapii, była także z powodzeniem wykorzystywana w celu leczenia zespołu aktywacji makrofagów. Również u pacjentów leczonych już tą substancją podczas rozwoju MAS, zwiększenie dawki anakinry może pomóc złagodzić jego objawy. Jak do tej pory nie ustalono również związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy anakinrą a MAS.

Wyniki badań laboratoryjnych

Spośród chorych z uMIZS przyjmujących anakinrę w fazie otwartej badania 990758 u jednej osoby odnotowano obniżenie poziomu hemoglobiny o 3 stopniu nasilenia, także u jednej – wapnia, oraz toksyczny poziom albuminy, również u jednego pacjenta. Dwóch z nich przerwało terapię, choć nie było to spowodowane opisanymi zaburzeniami. U jednego chorego z postacią układową MIZS zaobserwowano także przemijającą neutropenię, która nie była jednak powodem przerwania leczenia. Także podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych (AST, ALT, ALP) raportowane było u jednego pacjenta. Było to jednak związane z zapaleniem wątroby wywołanym infekcją (cytomegalowirus). W grupie placebo fazy zaślepionej badania 990758/990779 u jednej osoby dwukrotnie wystąpił toksyczny poziom hemoglobiny.

Wśród pacjentów z MIZS u jednej osoby leczonej anakinrą w fazie zaślepionej badania 990758/990779 wystąpiła przemijająca neutropenia. Także u jednej osoby, w fazie otwartej badania 990758, zaobserwowano podwyższenie poziomu wapnia, co jednak związane było prawdopodobnie z przyjmowaniem suplementu zawierającego ten pierwiastek. Podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych również wystąpiło u jednego chorego z MIZS, co miało miejsce dwukrotnie (podczas fazy otwartej badania 990758 oraz w fazie zaślepionej). U tego samego pacjenta raportowano także zaburzenia funkcji wątroby, choć zdarzenia te zostały uznane za łagodne i niezwiązane ze stosowaniem anakinry.

Zdarzenia niepożądane raportowane po dopuszczeniu do obrotu

Działania niepożądane związane ze stosowaniem anakinry u dorosłych są dobrze udokumentowane i gromadzone od czasu zatwierdzenia do stosowania w RZS (od 2001 roku). Najczęściej zgłaszane były ogólne dolegliwości oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia. W następnej kolejności były to infekcje i zakażenia pasożytnicze, jak również zaburzenia skórne i związane z tkanką podskórną.

Wśród chorych z chorobą Still'a (dorośli oraz populacja pediatryczna) najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym były infekcje i zakażenia pasożytnicze, zaburzenia hematologiczne i układu limfatycznego oraz ogólne dolegliwości i reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Z nieco mniejszą częstością raportowano z kolei zaburzenia skórne i związane z tkanką podskórną, nieprawidłowości w obrębie klatki piersiowej, śródpiersia i układu oddechowego, układu pokarmowego oraz wątrobowy i dróg żółciowych. MAS relatywnie częściej obserwowany był u chorych pediatrycznych, z układowym MIZS, niż pacjentów dorosłych, choć częstość występowania w pełni rozwiniętej postaci tego zaburzenia była analogiczna w obu grupach (10-15%).

Wnioski dotyczące bezpieczeństwa klinicznego

Anakinra stosowana u pacjentów z chorobą Stilla wydaje się być środkiem dobrze tolerowanym, przy akceptowalnym i dobrze znanym profilu bezpieczeństwa. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia stanowią najczęstsze zdarzenia niepożądane, są one jednak łagodne i łatwe do opanowania.

Pacjenci z chorobą Stilla charakteryzowali się zwiększonym ryzykiem infekcji, które było także związane ze stosowaniem anakinry. Wyniki badań i raporty sporządzane po wprowadzeniu do obrotu sugerowały również podwyższone ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcjonowania wątroby podczas leczenia anakinrą, co dotyczyło szczególnie pacjentów z chorobą Stilla. Informacje te zostały przedstawione w aktualnej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego Kineret®.

Nadal brakuje jednak danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania anakinry w chorobie Stilla. Ocena długofalowego bezpieczeństwa anakinry w tym wskazaniu będzie przeprowadzona w oparciu o rejestry danych >1000 pacjentów z uMIZS oraz inne informacje raportowane po roku 2011.

Pełna treść raportu EPAR z dnia 30 kwietnia 2020, dotyczącego wyników dodatkowego badania RCT w populacji pacjentów z chorobą Stilla [108]

W Raporcie omówiono wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wieloośrodkowego, kontrolowanego placebo badania III fazy o akronimie Sobi.ANAKIN-301¹⁹. Celem badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki i immunogenności anakinry w porównaniu z placebo u pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą Stilla (w tym uMIZS i AOSD). Badanie Sobi.ANAKIN-301 przeprowadzono w celu uzyskania zatwierdzenia leku w Stanach Zjednoczonych.

Badanie zostało przedwcześnie zakończone 23 maja 2019 r. z powodu trudności rekrutacyjnych. Przedkładając raport z tego badania Podmiot Odpowiedzialny dotrzymał terminu zgłaszania danych klinicznych dla pacjentów pediatrycznych w ciągu 6 miesięcy od zakończenia badania.

Ocena korzyści oraz ocena znanych i potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem anakinry w tym badaniu oparta jest na danych pochodzących od 12 zrandomizowanych pacjentów, w tym 8 pacjentów pediatrycznych, leczonych anakinrą lub placebo.

W badaniu oceniano dwie dawki anakinry 2 mg/kg/dobę (maksymalnie 100 mg) lub 4 mg/kg/dobę (maksymalnie 200 mg) w porównaniu do placebo. Okres leczenia wynosił 12 tygodni; do 4 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki leku pacjenci byli obserwowani pod kątem bezpieczeństwa. Kryterium włączenia była potwierdzona diagnoza choroby Stilla nie wcześniej niż 6 miesięcy przed randomizacją.

¹⁹ Badanie RCT nie spełniało kryteriów włączenia do analizy klinicznej, z uwagi na fakt, że brali w nim udział pacjenci z nowo rozpoznaną chorobą Stilla (brak danych o wcześniej stosowanych terapiach), a ponadto badanie zostało przedwcześnie przerwane z uwagi na zrekrutowaną niewielką liczbę pacjentów i oficjalnie opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych [244], [245] i danych z rejestru badań klinicznych [246].

Ogółem zrandomizowano 13 pacjentów, w tym jednego przez pomyłkę (nie otrzymał przydzielonej terapii); 2 osoby znalazły się z grupie leczonej anakinrą w dawce 2 mg/kg/dobę, 4 w grupie leczonej anakinrą w dawce 4 mg/kg/dobę (wyniki dla obu grup podano łącznie) a 6 w grupie placebo. Wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono w populacji mITT (N=11) z wykluczeniem jednego pacjenta z grupy placebo, u którego stwierdzono chłoniaka a nie chorobę Stilla. Pacjenci byli w wieku od 1 roku do 51 lat (średnia: 13,2 roku), a średni czas trwania choroby wynosił 13,7 dnia.

Ocena bezpieczeństwa anakinry

Tabela 116. Ocena profilu bezpieczeństwa anakinry w porównaniu z placebo z badania Sobi.ANAKIN-301, w populacji pacjentów z chorobą Stilla (uMIZS i AOSD) [108].

Punkt końcowy	Anakinra, N=6 n/N (%)	Placebo, N=6 n/N (%)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)	6 (100%)	4 (66,7%)
Jakiegokolwiek poważne TEAE	0 (0%)	1 (16,7%)
Jakiegokolwiek nieciężkie zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	6 (100%)	4 (66,7%)
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	0 (0%)	1 (16,7%)
Jakiegokolwiek TEAE związane z zastosowanym leczeniem*	4 (66,7%)	1 (16,7%)
TEAE zakończone zgonem	0 (0%)	0 (0%)
TEAE prowadzące do przerwania stosowania leku	0 (0%)	1 (16,7%)
TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	0 (0%)	1 (16,7%)

Pacjenci z kilkoma zdarzeniami w ramach tej samej kategorii byli liczeni jednokrotnie w tej kategorii; *w ocenie badacza.

Spośród 12 pacjentów uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa, 10 zgłosiło zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), które były zrównoważone między grupą anakinry i placebo. Nie było ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie anakinry, w porównaniu z 1 przypadkiem (chłoniak) w grupie placebo.

Żadne TEAE nie doprowadziły do przerwania badania w grupie leczonej anakinrą. Jednak jeden pacjent z grupy placebo, u którego zdiagnozowano chłoniaka, został wycofany z badania.

W badaniu nie było zgonów i nie zgłoszono przypadków zespołu aktywacji makrofagów (MAS) u pacjentów, którzy otrzymali badany lek.

W grupie anakinry najczęściej zgłaszanymi TEAE były niegroźne infekcje i zakażenia pasożytnicze, z których wszystkie miały łagodne nasilenie. Reakcje w miejscu podania wystąpiły w obu leczonych grupach i wszystkie miały łagodne nasilenie. Jeden pacjent z grupy anakinry zgłosił się z łysieniem. Odnotowano również jeden przypadek łysienia w grupie placebo, jednak wystąpiło ono poza okresem raportowania zdarzeń niepożądanych.

W grupie anakinry, zdarzenia niepożądane sklasyfikowane przez badacza jako związane z zastosowanym leczeniem to reakcje w miejscu podania u 2 pacjentów, rumień w miejscu wstrzyknięcia i wysypka w miejscu wstrzyknięcia u 1 pacjenta oraz łysienie u 1 pacjenta. W grupie placebo zdarzeniami niepożądanymi sklasyfikowanymi jako powiązane z zastosowanym leczeniem były zawroty głowy i ból głowy u 1 pacjenta.

W grupie anakinry nie było TEAE o ciężkim nasileniu, natomiast w grupie placebo był jeden przypadek chłoniaka o ciężkim nasileniu. Wszystkie TEAE w grupie anakinry miały łagodne nasilenie.

Całkowita ekspozycja wynosiła 1,40 roku w grupie anakinry i 0,34 roku w grupie placebo. Całkowita liczba poszczególnych TEAE wynosiła 29 w grupie anakinry i 8 w grupie placebo. Po uwzględnieniu ekspozycji ogólny wskaźnik zdarzeń TEAE był nieco wyższy w grupie placebo w porównaniu z grupą anakinry (23,76 TEAE na pacjento-rok ekspozycji w grupie placebo w porównaniu z 20,69 w grupie anakinry). Zakażenia i zarażenia pasożytnicze występowały nieco częściej w grupie anakinry w porównaniu z grupą placebo (3,57 TEAE na pacjento-rok ekspozycji w grupie anakinry w porównaniu z 2,97 w grupie placebo).

W grupie leczonej placebo jedynym ciężkim TEAE był chłoniak, prowadzący do przerwania udziału w badaniu. Żaden z pacjentów w grupie stosującej anakinrę nie przerwał udziału w badaniu.

Wyjściowo wszyscy pacjenci mieli objawy ogólnoustrojowego stanu zapalnego ze zmniejszonym poziomem hemoglobiny, podwyższonym poziomem neutrofilii i wszyscy oprócz jednego mieli podwyższone poziomy trombocytów. Wartości te uległy normalizacji podczas leczenia anakinrą; u żadnego pacjenta nie wystąpiła neutropenia ($<1,5 \times 10^9 / l$) ani trombocytopenia ($<200 \times 10^9 / l$).

W trakcie badania nie zaobserwowano podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych.

W sumie 5 z 6 pacjentów otrzymujących anakinrę i 3 z 5 pacjentów otrzymujących placebo miało wartości triglicerydów powyżej normy na czczo w pewnym momencie badania. Wartości te były w większości przypadków przejściowe, ale bardziej widoczne w grupie anakinry. Nie było zależności dawka-odpowiedź. Należy zauważyć, że próbki nie były pobierane na czczo. Podczas badania całkowity poziom cholesterolu mieścił się w granicach normy.

Nie było klinicznie istotnych zmian parametrów życiowych (ciśnienia krwi, częstości akcji serca lub masy ciała) w czasie badania.

Podczas 12-tygodniowego okresu leczenia u wszystkich 6 pacjentów (100%) leczonych anakinrą pojawiły się przeciwciała przeciwleukowe. U jednego z pacjentów pojawiły się przejściowe przeciwciała przeciwleukowe (tylko w tygodniu 2), u pozostałych 5 pacjentów pojawiły się przeciwciała przeciwleukowe w tygodniu 2-4 i wszyscy z tych 5 pacjentów pozostawali dodatni przez cały okres badania. U żadnego pacjenta nie wystąpiły przeciwciała neutralizujące.

Podsumowując: Ogólnie, profil bezpieczeństwa anakinry (oparty na niewielkiej liczbie pacjentów i krótkim okresie obserwacji) był zgodny z wcześniejszymi badaniami i oprócz 1 pacjenta z łysieniem nie zgłoszono żadnych nowych zdarzeń niepożądanych. U wszystkich 6 pacjentów leczonych anakinrą pojawiły się przeciwciała przeciwleukowe, jednak u żadnego z nich nie stwierdzono przeciwciał neutralizujących. Jednak u wszystkich pacjentów odnotowano reaktywne krzyżowo przeciwciała skierowane przeciwko endogennemu IL-1RA wytwarzanemu przez komórki HEK293.

Pełna treść raportu EPAR z dnia 14 maja 2020, dotyczącego długoterminowej oceny bezpieczeństwa stosowania anakinry po dopuszczeniu do obrotu u pacjentów z uMIZS [109]

W Raporcie przedstawiono wyniki i wnioski z nieinterwencyjnego badania (Sobi.ANAKIN-302), mającego na celu ocenę długoterminowego bezpieczeństwa anakinry (Kineret®) u pacjentów z układową postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, przeprowadzonego po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

W badaniu nieinterwencyjnym wykorzystano dane z rejestru Pharmachild JIA. Dane zbierano od 2004 do 30 września 2018 r. Pacjentami włączonymi do badania byli mężczyźni i kobiety, u których zdiagnozowano uMIZS (zgodnie z kryteriami rejestru Pharmachild JIA), leczeni preparatem Kineret®.

W badaniu wzięło udział łącznie 306 pacjentów z 15 różnych krajów, w tym większość pacjentów z Europy (299 pacjentów; 97,7%). Odsetek osób płci męskiej i żeńskiej był podobny, co jest zgodne z charakterystyką choroby. Mediana i średnia wieku w momencie leczenia produktem Kineret® wyniosła odpowiednio 8,0 i 8,2 lat, przy czym minimalny i maksymalny wiek wynosił odpowiednio 0,8 i 20,3 lat (7,2% osób stanowiły dzieci <2 roku życia). Anakinrę stosowano w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwzapalnymi, DMARDs czy lekami biologicznymi (60,7% osób było wcześniej nieleczonych, <50% stosowało wcześniej GKS w monoterapii lub w skojarzeniu z DMARDs i/lub lekami biologicznymi). Średnio analizowaną interwencję stosowano przez 17 miesięcy (zakres 0,2 do 109,9 miesiąca).

Poniżej opisano najważniejsze aspekty dotyczące oceny bezpieczeństwa anakinry (punkty a-c).

- a) Występowanie nieciężkich zdarzeń niepożądanych o co najmniej umiarkowanym nasileniu i ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym zespołu aktywacji makrofagów jako zdarzenia o szczególnym znaczeniu

Najczęstszym notowanym zdarzeniem niepożądanym były reakcje w miejscu podania.

Łącznie 99 pacjentów doświadczyło ogółem 201 zdarzeń niepożądanych o co najmniej umiarkowanym nasileniu, a zatem około dwie trzecie (209 pacjentów, 68%) nie zgłosiło żadnych zdarzeń niepożądanych o co najmniej umiarkowanym nasileniu.

Podczas badania zgłoszono łącznie 56 ciężkich zdarzeń niepożądanych; częstość występowania (95% CI): 11,0 (7,9-15,2). Większość ciężkich zdarzeń niepożądanych zgłaszano w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Większość ciężkich zdarzeń niepożądanych została zgłoszona zgodnie z klasyfikacją MedRA jako „Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach” i były odnotowane głównie jako reakcje związane z wstrzyknięciami i infuzją.

W czasie badania 11 pacjentów (3,6%) doświadczyło 12 epizodów (11 ciężkiego i 1 nieciężkiego) MAS podczas leczenia anakinrą. Częstość pierwszego wystąpienia MAS wyniosła 2,2 na 100 pacjento-lat. Powszechnie wiadomo, że pacjenci z chorobą Still'a mają zwiększone ryzyko samoistnego rozwoju MAS. Wiadomo również, że MAS często rozwija się z powodu pewnych czynników wyzwalających, w tym infekcji i niektórych leków, jednak związek przyczynowy między anakinrą i MAS nie został (jeszcze) ustalony. Niniejsze badanie nie miało na celu ustalenia potencjalnego związku między anakinrą i MAS. Nie było zależności pomiędzy wystąpieniami MAS a długością terapii anakinrą. Na podstawie wyników tego badania i badania Sobi.ANAKIN-301 podmiot odpowiedzialny zobowiązał się do aktualizacji informacji o produkcie pod koniec tego roku, aby odzwierciedlić częstość występowania MAS.

b) Czas trwania leczenia anakinrą w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Prawie połowa (46%) pacjentów była w pewnym momencie leczona anakinrą przez co najmniej 12 miesięcy, a około jedna czwarta (28%) była leczona przez co najmniej 24 miesiące. Większość (n = 259; 85%) pacjentów była leczona tylko jednym cyklem leczenia a niewielu (n = 6; <2%) pacjentów otrzymało ≥3 cykle leczenia anakinrą.

c) Przyczyny przerwania terapii anakinrą

Większość (3/4) pacjentów przerwała leczenie anakinrą w pewnym momencie w okresie badania. We wszystkich przedziałach czasowych najczęstszą przyczyną przerwania leczenia był brak skuteczności (23,5-50,0%), przy czym odsetek pacjentów przerywających leczenie z tego powodu pomimo różnic był dość stabilny w czasie. Drugą co do częstości przyczyną przerwania leczenia anakinrą była remisja (zgłaszana w 18,3-55,9% przypadków przerwania leczenia). Odsetek wzrastał w czasie (do 18 miesięcy), co wskazuje, że długotrwałe leczenie może skutkować remisją choroby. Zdarzenia niepożądane o co najmniej umiarkowanym nasileniu były trzecią pod względem częstości przyczyną przerwania leczenia w ciągu pierwszych 6 miesięcy (15,6%). Ponadto łagodne zdarzenie niepożądane i nietolerancję odnotowano odpowiednio u 3,7% i 7,3% pacjentów, którzy przegrali leczenie. Przerwy w leczeniu z powodu zdarzeń niepożądanych (dowolnego stopnia) i nietolerancji zmniejszały się z czasem, co wskazuje, że co najmniej najcięższe / uciążliwe zdarzenia niepożądane występowały najczęściej na początku leczenia. Liczbowo, nieco więcej pacjentów stosujących dodatkowe terapie

przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych i / lub nietolerancji; można to wytłumaczyć faktem, że jednoczesne leczenie zwiększa ryzyko większej liczby zdarzeń niepożądanych, ale różnice są niewielkie i nie są istotne ani statystycznie istotne, ani klinicznie.

Podsumowując: pomimo ograniczeń wynikających z projektu badania, dostarcza ono cennych informacji dotyczących leczenia anakinrą dzieci i młodzieży z chorobą. Ogólnie w badaniu nie zidentyfikowano żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa, a profil bezpieczeństwa preparatu Kineret® jest zgodny z dotychczasowymi obserwacjami. Stosunek korzyści do ryzyka preparatu Kineret® (anakinra) pozostaje niezmieniony.

Publiczne obwieszczenie dotyczące zwiększonego ryzyka ciężkich zakażeń oraz neutropenii u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze Kineret® (anakinra) oraz Enbrel® (etanercept) [110]

Dokument został wydany przez EMEA (ang. *European Medicines Evaluation Agency*, obecnie Europejska Agencja ds. Leków; ang. *European Medicines Agency*) ze względu na uzyskanie nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania produktów leczniczych Kineret® (anakinra) oraz Enbrel® (etanercept).

W zakończonym ówczesnie badaniu klinicznym sponsorowanym przez Amgen Inc. u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy otrzymywali jednocześnie Kineret® (anakinra) i Enbrel® (etanercept), wykazano większą częstość występowania ciężkich infekcji i neutropenii, w porównaniu do chorych stosujących terapię wyłącznie jednym z wymienionych produktów leczniczych.

EMEA zwraca zatem uwagę lekarzy na następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa:

- jednoczesne podawanie produktu Enbrel® z produktem Kineret® nie jest licencjonowanym zastosowaniem żadnego z tych produktów;
- jednoczesne podawanie Enbrel® i Kineret® wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji, jak również neutropenii oraz brakiem dodatkowych korzyści w porównaniu z samym Enbrel®, w związku z tym jednoczesne podawanie Kineret® i Enbrel® nie jest zalecane;
- bezpieczeństwo i skuteczność Kineret® stosowanego w skojarzeniu z innymi antagonistami TNF nie zostało ustalone, dlatego ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

Informacje dla pacjentów

Pacjenci leczeni jednocześnie produktem Kineret® i Enbrel® (i innymi antagonistami TNF) powinni skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Powyższe informacje zostały ujęte w aktualnym ChPL dla Kineret® [106].

Ulotka dla pacjenta (produkt leczniczy Kineret®) zatwierdzona przez agencję Food and Drug Administration (FDA) [111]

W ulotce informacyjnej dla produktu leczniczego Kineret® zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA podsumowano m.in. profil bezpieczeństwa preparatu. Zawarte w niej informacje zostały przyjęte po raz pierwszy w roku 2001, a zaktualizowane we czerwcu 2018 roku.

Wskazania do stosowania produktu leczniczego Kineret® ujęte w ulotce zatwierdzonej przez FDA obejmują: reumatoidalne zapalenia stawów, okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS) oraz noworodkową zapalną chorobę wieloukładową (NOMID).

Ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w dokumencie

- u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących Kineret® istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich infekcji - zalecane jest wtedy przerwanie stosowania preparatu;
- u chorych z NOMID zaleca się wykonanie analizy bilansu ryzyka wystąpienia zaostrzenia choroby w porównaniu do ryzyka kontynuowania terapii Kineret®;
- terapii Kineret® nie należy rozpoczynać u pacjentów z występującymi wcześniej, aktywnymi infekcjami;
- nie zaleca się stosowania Kineret® w skojarzeniu z preparatami blokującymi czynnik martwicy nowotworu (TNF);
- w przebiegu terapii Kineret® zgłaszane były reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy;
- wpływ leczenia produktem Kineret® na czynne i/lub przewlekłe infekcje oraz rozwój nowotworów złośliwych nie jest znany;
- żywe szczepionki nie powinny być podawane jednocześnie ze stosowaniem Kineret®;
- liczba granulocytów obojętnochłonnych powinna być oceniana zarówno przed rozpoczęciem leczenia lekiem Kineret®, jak i podczas trwania terapii - co miesiąc przez okres 3 miesięcy, a następnie kwartalnie, do 1 roku.

Działania/zdarzenia niepożądane**Reumatoidalne zapalenie stawów**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 5\%$) są reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nasilenie choroby, zakażenie górnych dróg oddechowych, bóle głowy, nudności, biegunka, zapalenie zatok, ból stawów, objawy grypopodobne oraz ból brzucha.

NOMID

Najczęstsze działania niepożądane występujące podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia (częstość występowania > 10%) to: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, bóle głowy, wymioty, bóle stawów, gorączka oraz zapalenie nosogardzieli.

Interakcje lekowe

U pacjentów z RZS leczonych jednocześnie produktem Kineret® i etanerceptem przypadki ciężkich infekcji obserwowane były częściej, niż u chorych przyjmujących sam etanercept. Nie zaleca się więc stosowania Kineret® w połączeniu ze środkami blokującymi czynnik martwicy nowotworu (TNF).

Populacja pediatryczna

Kineret® jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży z NOMID.

Pacjenci w wieku podeszłym

Z uwagi na większą częstość występowania infekcji w populacji osób starszych należy zachować ostrożność w stosowaniu produktu leczniczego Kineret® w tej grupie wiekowej.

Zaburzenia funkcji nerek

Lek ten jest zasadniczo skutecznie wydalany przez nerki. Jednak ryzyko reakcji toksycznych może być podwyższone u pacjentów z zaburzeniami czynności tego narządu.

Obwieszczenie dotyczące zwiększonego ryzyka ciężkich zakażeń oraz neutropenii u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze Kineret® oraz Enbrel® [112]

Zgodnie z komunikatem wydanym w grudniu 2002 roku, pacjenci z RZS otrzymujący jednocześnie Kineret® oraz etanercept charakteryzowali się wyższą częstością występowania ciężkich infekcji. Ponadto, brak było dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu z pacjentami otrzymującymi wyłącznie etanercept. Wyniki tego badania potwierdziły rezultaty uzyskane we wcześniejszym badaniu, w którym Kineret® podawano pacjentom przyjmującym już etanercept.

Wnioski przedstawione w powyższym dokumencie są analogiczne do zaprezentowanych w opisanym powyżej dokumencie Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) [110].

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB)/EMA

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów

Biobójczych zidentyfikowano dwa dokumenty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kineret®.

Komunikat dla fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący skarg związanych z produktem leczniczym Kineret® odnoszących się do obecności materiału stałego na powierzchni igieł [113]

Dokument został wydany w czerwcu 2015 roku, przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w porozumieniu z firmą Swedish Orphan Biovitrum. (Sobi).

Wydanie dokumentu związane było ze skargami dotyczącymi obecności materiału stałego widocznego na powierzchni igieł ampułkostrzykawk z produktem Kineret®. Częstość zgłoszeń była jednak niska w stosunku do liczby produkowanych i dystrybuowanych strzykawek.

Podczas analizy materiału stałego widocznego na powierzchni igieł ampułkostrzykawk z produktem Kineret® zidentyfikowano go jako anakinrę – białko aktywne stosowane w tym preparacie. Dodatkowa analiza potwierdziła także, że zarówno strzykawki, jak i gumowe osłonki na igłach były nienaruszone, zatem sterylność produktu nie była zagrożona. Przyczyna wystąpienia opisanych nieprawidłowości nie została jednak zidentyfikowana.

Nie zgłoszono także żadnych działań niepożądanych związanych ze skargami dotyczącymi produktu leczniczego Kineret®. Zatem, bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego Kineret® pozostaje dodatni.

Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC (przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 5-8 października 2015 r.) [114]

Dokument przyjęty został na posiedzeniu PRAC oraz wydany w październiku 2015 roku. Jego opracowanie związane było z koniecznością wprowadzenia nowych treści informacji o produkcie leczniczym Kineret®. Były to:

Charakterystyka Produktu Leczniczego (rozdz. 4.8. Działania niepożądane)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość „często”: trombocytopenia

Trombocytopenia

W badaniach klinicznych prowadzonych u pacjentów z RZS i CAPS trombocytopenię zgłaszano u 1,9% pacjentów otrzymujących lek, a u 0,3% w grupie otrzymującej placebo. Trombocytopenia miała nasilenie lekkie, tj. liczba płytek wynosiła $>75 \times 10^9 /l$. W okresie po wprowadzeniu produktu Kineret®

do obrotu zgłaszano trombocytopenię, w tym sporadycznie przypadki ciężkiej trombocytopenii (tj. liczba płytek $<10 \times 10^9/l$).

Ulotka dla pacjenta (rozdział 4. Możliwe działania niepożądane).

Częste objawy niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów): Trombocytopenia (mała liczba płytek krwi).

Powyższe informacje zawarte w dokumencie w wersji polskojęzycznej, znajdują się w dokumencie opublikowanym przez EMA zatytułowanym „*PRAC recommendations on signals*” z października 2015 roku. Zostały one także uwzględnione w aktualnej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego Kineret® [106].

Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb

Na stronie internetowej *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* zidentyfikowano trzy dokumenty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kineret® (anakinra).

Raport dotyczący zdarzeń niepożądanych wydany w listopadzie 2003 roku [115]

Przygotowanie dokumentu miało na celu podsumowanie raportów otrzymanych przez Lareb i porównanie ich z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kineret®. Został on opracowany na podstawie:

- raportów - do dnia 2 lipca 2003 roku do Lareb wpłynęło 12 raportów dotyczących 11 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących anakinrę w monoterapii lub skojarzeniu z metotreksatem; 2 z nich obejmowały zdarzenia śmiertelne - mężczyzna w wieku 68 lat, bez wcześniejszej historii chorób serca, zmarł z powodu niewydolności mięśnia sercowego, niemożliwe było jednak jednoznaczne zidentyfikowanie czynnika wywołującego nadwrażliwość; kobieta w wieku 62 lat zmarła z powodu następstw po zmianie tracheostomy, niezbędnej z powodu opryszczkowego zapalenia płuc; 3 raportowane przypadki dotyczyły reakcji nadwrażliwości i były to: duszność, nadwrażliwość z następstwami w postaci zaburzeń funkcji serca oraz obrzękiem jamy ustnej i gardła, jak również reakcja w miejscu wstrzyknięcia z biegunką krwotoczną; zgłoszono również 4 przypadki incydentów zakaźnych: śmiertelne opryszczkowe zapalenie płuc, wstrząs septyczny, gruźlica płuc i posocznica paciorkowcowa z zapaleniem stawów kręgosłupa; zgłoszono jeden przypadek trombocytopenii wywołanej lekiem przy prawidłowej liczbie leukocytów i poziomie hemoglobiny w normie;
- bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation, WHO*) – zidentyfikowane zostały 174 rekordy o treści związanej z anakinrą, nie zawierały one jednak

zgłoszeń zdarzeń, które nie były do tej pory raportowane; pod uwagę brano zdarzenia, których liczba zgłoszeń przekraczała 3; ich całkowita liczba wynosiła 42, z czego najczęstsze były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (N=19), ból w miejscu wstrzyknięcia (N=6) oraz wysypka rumieniowa (N=5); każde z pozostałych odnotowanych zdarzeń, do których należały ból nóg, świąd i gorączka, zgłaszane było 4-krotnie.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa określony na podstawie wykorzystanych raportów jest zgodny z opisanym w ChPL dla Kineret®. Dwa odnotowane przypadki śmiertelne sugerują jednak, że wskazane jest dalsze monitorowanie tego preparatu.

Raport z badania kohortowego dotyczący działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków biologicznych opracowany na zlecenie Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [116]

W raporcie przedstawiono wyniki prospektywnego, pilotażowego badania kohortowego *Dutch Biologic Monitor*, w którym monitorowano działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów i przypisywane stosowanym przez nich lekom biologicznym. Badanie przeprowadzono decyzją Lareb i uczestniczyło w nim dziewięć holenderskich szpitali w okresie od 1 stycznia 2017 r. do 31 października 2019 r. Pacjenci zostali wybrani i zaproszeni do udziału przez pracowników służby zdrowia z odpowiednich szpitali. Pacjenci kwalifikowali się do udziału w badaniu w przypadku, gdy biegłe posługiwali się językiem holenderskim, byli w wieku co najmniej 18 lat i stosowali leki biologiczne (wskazane w chorobie zapalnej o podłożu immunologicznym), w tym anakinrę i tocilizumab. Pacjentów poproszono o wypełnienie kompleksowego internetowego kwestionariusza podstawowego obejmującego dane demograficzne, stosowany lek biologiczny i wskazanie do jego stosowania, działania niepożądane.

Do 31 października 2019 r. w badaniu wzięło udział 1369 pacjentów. W sumie wypełniono 7437 kwestionariuszy i zgłoszono 1844 unikalnych działań niepożądanych, z których 67 zakończyło się hospitalizacją, w przypadku 55 pacjentów. Anakinrę stosowało 17 (1,2%) w pacjentów biorących udział w badaniu a tocilizumab 52 (3,8%) osoby. Nie podano w jakich dokładnie wskazaniach stosowano te leki, przy czym w populacji ogólnej pacjentów najczęstszą jednostką chorobową (42,8%) było reumatoidalne zapalenie stawów.

Z uwagi na cel analizy klinicznej, poniżej opisano dane odnoszące się do zastosowania wnioskowanej interwencji (anakinry) i komparatora – tocilizumabu.

W grupie pacjentów stosujących anakinrę (N=17) odnotowano łącznie 23 działania niepożądane (średnio 1,35 zdarzenia w przeliczeniu na pacjenta), w tym:

- 11 reakcji w miejscu podania;
- 1 infekcję/zarażenie pasożytnicze;

- 1 przypadek zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego lub tkanki łącznej;
- 1 przypadek zaburzeń żołądkowo-jelitowych;
- 3 przypadki zaburzenia ze strony układu nerwowego;
- 6 przypadków innych zdarzeń.

W grupie pacjentów stosujących tocilizumab (N=52) odnotowano łącznie 119 działań niepożądanych (średnio 2,29 zdarzenia w przeliczeniu na pacjenta), w tym:

- 12 reakcji w miejscu podania;
- 20 infekcji/zarażeń pasożytami;
- 9 przypadków zaburzeń skóry i tkanki podskórnej;
- 5 przypadków zaburzenia ze strony układu mięśniowo-szkieletowego lub tkanki łącznej;
- 10 przypadków zaburzeń żołądkowo-jelitowych;
- 12 przypadków zaburzeń ze strony układu nerwowego;
- 13 przypadków zaburzeń układu oddechowego i w obrębie klatki piersiowej;
- 1 przypadek zaburzenia ze strony oka;
- 2 przypadki zaburzeń psychiatrycznych;
- 35 przypadków innych zdarzeń.

Zestawienie raportów dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych do Lareb oraz WHO [117]

Raporty te dotyczą wszystkich wskazań do stosowania anakinry.

Raporty zgłoszone do Lareb (dane aktualne na dzień 1.12.2020)

Zgłoszonych zostało 26 raportów, z których 9 dotyczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Zgłoszenia obejmowały 26 pacjentów, z których większość (69%) była płci żeńskiej oraz znajdowała się w grupie wiekowej 11-20 lat (19,2%). Największą liczbę raportów odnotowano po roku 2016, a większość z nich (57,7%) zgłoszona została przez lekarzy pierwszego kontaktu. Najwięcej, bo 21 przypadków dotyczyło zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania.

Raporty zgłoszone do WHO (VigiBase, dane aktualne na dzień 1.12.2020)

Zgłoszonych zostały 5921 raportów, z których większość (64%) była płci żeńskiej. Wiek przeważającej części chorych (49,3%) nie był znany. Największą liczbę raportów odnotowano po roku 2011. Pochodziły one głównie z Ameryki Północnej oraz Południowej (71%), a następnie Europy (28%).

Dane z ww. raportów przedstawiono w Tabeli 117.

Tabela 117. Raporty dotyczące działań niepożądanych występujących podczas leczenia anakinrą, zgłoszone bezpośrednio do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* i WHO (VigiBase) [117] – stan na 1.12.11.2020.

Klasyfikacja układów i narządów		Raporty zgłoszone do:	
		<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*</i>	WHO (VigiBase)
Ogólna liczba zgłoszonych raportów		26	5921
Raporty dotyczące ciężkich działań niepożądanych		9	Brak danych
Działania niepożądane dotyczące:	krwi i układu limfatycznego	1	319
	serca	1	180
	wad wrodzonych i zaburzeń genetycznych	-	40
	ucha i błędnika	1	25
	oka	-	98
	układu endokrynnego	-	41
	żołądka i jelit	2	605
	zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania	21	3082
	wątroby i dróg żółciowych	1	171
	układu immunologicznego	2	372
	infekcji i zakażeń pasożytniczych	3	1401
	zranień i zatruc	-	1283
	zaburzeń w badaniach diagnostycznych	6	555
	metabolizmu i odżywiania	-	156
	układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	1	680
	nowotworów	-	190
	układu nerwowego	3	568
	cięży i stanu okołoporodowego	-	54
	aspektów związanych z produktem	1	56
	zaburzeń psychiatrycznych	-	164
	nerek i dróg moczowych	1	125
	układu rozrodczego i piersi	-	36
	układu oddechowego i klatki piersiowej	3	506
	skóry i tkanki podskórnej	7	968
	okoliczności społecznych	-	32
	procedur medycznych i chirurgicznych	-	83
	zaburzeń naczyniowych	1	199

*Do 1.12.2020 roku.

Podsumowując, do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania anakinry niezależnie od dawki oraz wskazania należały: zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, infekcje i zakażenia pasożytnicze, zatrucia i zranienia, nieprawidłowości związane ze skórą i tkanką podskórną oraz zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej.

14.6.2.DANE Z BADAŃ NIESPEŁNIAJĄCYCH KRYTERIÓW WŁĄCZENIA DO GŁÓWNEJ ANALIZY

W niniejszym podrozdziale uwzględniono:

- randomizowane badanie kliniczne Ilowite i wsp. 2009 [118]-[120] wraz z otwartą fazą run-in i fazą przedłużoną, przeprowadzone w populacji pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, leczonych wcześniej metotreksatem – z uwagi na brak wyodrębnienia wyników z zakresu bezpieczeństwa dla subpopulacji chorych z zapaleniem stawów o początku układowym;
- badanie Smith i wsp. 2018 [121]-[122] - opis 5 przypadków kobiet z chorobą Still'a (uMIZS lub AOSD), które w czasie ciąży stosowały anakinrę – z uwagi na to, że zgodnie z ChPL, Kineret nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji, a ponadto w sposób niejednoznaczny opisano czy GKS/inne leki były stosowane przed czy jednocześnie z podawaniem anakinry.

Badanie RCT Ilowite i wsp. 2009 [118]-[120]

Badanie Ilowite i wsp. 2009 [118]-[120] zostało przeprowadzone w populacji pacjentów w wieku 2-17 lat, z młodzieńczym, reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym z aktywnymi objawami pomimo terapii metotreksatem, niezależnie od objawów występujących w początkowym okresie choroby, stąd finalnie w badaniu uczestniczył niewielki odsetek pacjentów z młodzieńczym zapaleniem stawów o początku układowym.

Opis metodyki ww badania oraz wyniki z zakresu skuteczności w podgrupie pacjentów z młodzieńczym zapaleniem stawów o początku układowym przedstawiono w rozdziale 5.1.3.

Analizę wyników z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono w populacji mITT, obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonej terapii (N=86 w fazie otwartej run-in; N=25 w grupie badanej i N=25 w grupie kontrolnej w fazie RCT, N=44 w otwartej fazie przedłużonej). W badaniu nie wyodrębniono wyników z zakresu bezpieczeństwa dla subpopulacji chorych z młodzieńczym zapaleniem stawów o początku układowym.

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa z badania Ilowite i wsp. 2009 przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowej [118].

Tabela 118. Zdarzenia niepożądane raportowane u co najmniej 5 chorych w jakiegokolwiek grupie, w populacji pacjentów z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, w okresie leczenia wynoszącym: 12 tygodni w fazie run-in, 16 tygodni w fazie RCT i 12 miesięcy w otwartej fazie przedłużonej [118].

Punkt końcowy, n (%)	Otwarta faza run-in, Anakinra, N=86	Faza RCT					Otwarta faza przedłużona, anakinra, N=44
		Grupa badana anakinra, N=25	Grupa kontrolna, placebo, N=25	RR/Peto OR [95% CI]^	p^	NNT/NNH [95% CI]^	
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	80 (93%)	17 (68%)	18 (72%)	0,94 [0,64; 1,38]	>0,05	-	30 (68%)
Zdarzenia związane z miejscem podania ogółem	64 (74%)	3 (12%)	3 (12%)	1,00 [0,25; 4,02]	>0,05	-	2 (5%)
- wybroczyny	12 (14%)	1 (4%)	1 (4%)	1,00 [0,11; 9,28]	>0,05	-	0 (0%)
- obrzęk	9 (11%)	1 (4%)	0 (0%)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-	0 (0%)
- rumień	31 (36%)	2 (8%)	1 (4%)	2,00 [0,28; 14,78]	>0,05	-	0 (0%)
- stan zapalny	8 (9%)	0 (0%)	1 (4%)	Peto OR=0,135 [0,003; 6,82]	>0,05	-	1 (2%)
- ból	29 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	2 (5%)
- świąd	26 (30%)	1 (4%)	1 (4%)	1,00 [0,11; 9,28]	>0,05	-	0 (0%)
- wysypka	14 (16%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	0 (0%)
- reakcja	10 (12%)	1 (4%)	0 (0%)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-	0 (0%)
Zdarzenia niepożądane dotyczące całego ciała ogółem	26 (30%)	9 (36%)	5 (20%)	1,80 [0,74; 4,59]	>0,05	-	14 (32%)
- gorączka	14 (16%)	3 (12%)	2 (8%)	1,50 [0,32; 7,09]	>0,05	-	9 (21%)
- ból	5 (6%)	0 (0%)	2 (8%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,14]	>0,05	-	4 (9%)
Zdarzenia niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym ogółem	21 (24%)	6 (24%)	4 (16%)	1,50 [0,51; 4,51]	>0,05	-	8 (18%)
- ból głowy	19 (22%)	6 (24%)	1 (4%)	6 [1,05; 36,73]	<0,05	NNH=5 [2; 145]	6 (14%)
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane ogółem	29 (34%)	8 (32%)	5 (20%)	1,60 [0,63; 4,17]	>0,05	-	13 (30%)
- biegunka	7 (8%)	3 (12%)	0 (0%)	Peto OR=8,05 [0,80; 81,12]	>0,05	-	2 (4,5%)

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy, n (%)	Otwarta faza run-in, Anakinra, N=86	Faza RCT					Otwarta faza przedłużona, anakinra, N=44
		Grupa badana anakinra, N=25	Grupa kontrolna, placebo, N=25	RR/Peto OR [95% CI]^	p^	NNT/NNH [95% CI]^	
- nudności	7 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	2 (4,5%)
- ból brzucha	15 (17%)	3 (12%)	2 (8%)	1,50 [0,32; 7,09]	>0,05	-	7 (16%)
- wymioty	6 (7%)	2 (8%)	0 (0%)	Peto OR=7,70 [0,47; 126,75]	>0,05	-	1 (2%)
Mięśniowo-szkieletowe zdarzenia niepożądane ogółem	26 (30%)	7 (28%)	9 (36%)	0,78 [0,34; 1,72]	>0,05	-	16 (36%)
- ból stawów	11 (13%)	1 (4%)	4 (16%)	0,25 [0,04; 1,53]	>0,05	-	10 (23%)
- ból kończyny	6 (7%)	3 (12%)	4 (16%)	0,75 [0,20; 2,73]	>0,05	-	5 (11%)
Zdrzenia niepożądane związane z układem oddechowym	36 (42%)	8 (32%)	7 (28%)	1,14 [0,50; 2,65]	>0,05	-	15 (34%)
- kaszel	5 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	3 (7%)
- infekcja górnych dróg oddechowych	20 (23%)	4 (16%)	5 (20%)	0,80 [0,26; 2,48]	>0,05	-	5 (11%)
- ból gardła	5 (6%)	2 (8%)	0 (0%)	Peto OR=7,70 [0,47; 126,75]	>0,05	-	4 (9%)
Zdarzenia niepożądane związane ze skórą i przydatkami ogółem	23 (27%)	2 (8%)	7 (28%)	0,29 [0,07; 1,07]	>0,05	-	9 (21%)
- wysypka	9 (11%)	0 (0%)	3 (12%)	Peto OR=0,12 [0,01; 1,25]	>0,05	-	4 (9%)

^Wartości obliczone przez Autorów analizy.

Zdarzenia niepożądane, z wyjątkiem reakcji w miejscu podania, miały podobny charakter i występowały z podobnymi częstościami we wszystkich fazach badania.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w otwartej fazie *run-in* były reakcje w miejscu podania (74%), zdarzenia związane z układem oddechowym (42%, w tym najczęściej infekcje górnych dróg oddechowych) i zdarzenia związane z układem pokarmowym (34%, w tym najczęściej ból brzucha). Łącznie 5 zdarzeń niepożądanych, doprowadziło wycofania z badania 4 pacjentów (w tym reakcje w miejscu podania ($n=3$), zapalenie błony maziowej ($n=1$) i bolesne oddawanie moczu ($n=1$). Ból w miejscu wstrzyknięcia wystąpił u 29 pacjentów (34%). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w fazie otwartej badania należały reakcje w miejscu podania (3 pacjentów; 3,5%). Zgłoszono trzy ciężkie zdarzenia niepożądane, jednakże żadne z nich nie zostało ocenione przez lekarza jako związane z zastosowaniem badanego leku. Zdarzenie o charakterze infekcyjnym zgłosiło 35 pacjentów (41%), z czego jeden z przypadków był ciężki, ale nie związany, w ocenie lekarza, ze stosowaniem badanego leku [118].

W zaślepionej fazie randomizowanej do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały reakcje w miejscu podania (po 12% w grupie badanej i kontrolnej), infekcje górnych dróg oddechowych (u 20% pacjentów leczonych placebo i 16% leczonych anakinrą) oraz ból głowy (u 4% pacjentów otrzymujących placebo i 24% leczonych anakinrą). Żaden pacjent nie wycofał się z powodu zdarzeń niepożądanych w fazie RCT, jak również nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Dziewięciu (36%) pacjentów otrzymujących anakinrę i ośmiu (32%) pacjentów otrzymujących placebo zgłaszało epizody infekcyjne, do których najczęściej należały infekcje górnych dróg oddechowych i przekrwienie dróg oddechowych [118].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów młodzieńczym zapaleniem stawów, o przebiegu wielostawowym anakinry w dawce do 100 mg/dobę w porównaniu z placebo, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych ogółem;
- zdarzeń związanych z miejscem podania ogółem, w tym: wybroczyn, obrzęku, rumienia, stanu zapalnego, bólu, świądu, innych reakcji;
- zdarzeń niepożądanych dotyczących całego ciała, w tym: gorączki, bólu;
- zdarzeń niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego ogółem;
- żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych, w tym biegunki, nudności, bólu brzucha, wymiotów;
- mięśniowo-szkieletowych zdarzeń niepożądanych, w tym: bólu stawów, bólu kończyn;
- zdarzeń niepożądanych ze strony układu oddechowego, w tym: kaszlu, infekcji górnych dróg oddechowych, bólu gardła;
- skórnych zdarzeń niepożądanych, w tym wysypki,

w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów młodzieńczym zapaleniem stawów, o przebiegu wielostawowym anakinry w dawce do 100 mg/dobę w porównaniu z placebo, wiąże się z **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem** wystąpienia bólu głowy. Parametr NNH wyniósł 5, co oznacza, że podanie anakinry u 1 pacjenta na 5 leczonych spowoduje wystąpienie bólu głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni.

W 12-miesięcznej fazie przedłużonej badania, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były bóle stawów (23%), gorączka (21%) i ból brzucha (16%). Trzej (7%) pacjenci wycofali się z powodu zdarzenia niepożądanego: jeden pacjent z zaostrzeniem choroby, jeden pacjent z pogorszeniem choroby i jeden pacjent z powodu nerczycy. Łącznie u dwóch pacjentów wystąpiły trzy ciężkie zdarzenia niepożądane: u jednego pacjenta wystąpienie nerczycy uznano za związane zastosowaniem badanego leku (chory opisany powyżej, jako wycofany z badania) i zapalenie wątroby oraz infekcja wirusowa u jednego pacjenta, które zostały uznane jako niezwiązane z zastosowaniem badanego leku. Pacjentka, która doświadczyła nerczycy miała 16 lat i rowinał się u niej obustronny obrzęk kostek i podudzi, nadciśnienie tętnicze i białkomocz w ciągu około 3 tygodni uczestnictwa w fazie otwartej, w związku z czym przerwano u niej stosowanie anakinry. Szesnastu (36%) pacjentów doświadczyło epizodu zakaźnego; najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o takim charakterze (zgłaszanymi u co najmniej trzech pacjentów) były: zakażenie górnych dróg oddechowych (4 pacjentów, 9%), gorączka (3 pacjentów, 7%) i objawy grypopodobne (3 pacjentów, 7%). Jedno zdarzenie (zapalenie wątroby wywołane zakażeniem wirusem cytomegalii) zostało uznane za poważne, ale nie związane w ocenie lekarza z przyjmowaniem badanego leku [118].

Ocena parametrów laboratoryjnych i immunogenności

W otwartej i zaślepionej fazie badania Ilowite i wsp. 2009, zmiany parametrów laboratoryjnych podczas leczenia anakinrą obejmowały przemijającą neutropenię (liczba białych krwinek $0,79 \times 10^9 / l$ w dniu 141 u jednego pacjenta, który wyzdrowiał do następnej wizyty, podczas której liczba białych krwinek wynosiła $1,0 \times 10^9 / l$), niedokrwistość (stopnia 3 na podstawie kryteriów toksyczności WHO [*WHO Toxicity Criteria*]; niedokrwistość umiarkowaną 6,5–7,9 g/dL; obniżenie stężenia hemoglobiny u jednego pacjenta zgłoszone w badaniu tylko dnia 1 [pacjent przerwał badanie w dniu 1 z powodu reakcji w miejscu podania leku i bólu]), toksyczne stężenie wapnia (hiperkalcemia [12,6–13,4 mg/dL] lub hipokalcemia [6,9–6,1 mg / dL], stopnia 3 lub wyższego zgłaszane u jednego pacjenta, który był wcześniej suplementowany wapniem i hepatotoksyczność (stopnia 3 [wartości enzymów wątrobowych 5,1–20 razy powyżej normy]; podniesiony poziom ALT zgłoszony w dniu 15 u jednego pacjenta, który nie przerwał udziału w badaniu i następnie nie raportowano u niego przekroczenia normy tych parametrów). Zmiany w zakresie parametrów laboratoryjnych nie były związane z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi. Podobne wyniki uzyskano w czasie przedłużonej fazy badania, z wyjątkiem jednego

przypadku hepatotoksyczności, który był związany z ciężkim zdarzeniem niepożądanym (zapaleniem wątroby i zakażeniem wirusowym) [118].

Dane dotyczące immunogenności były dostępne dla 64 pacjentów w otwartej fazie badania, 27 pacjentów w fazie RCT (w grupie kontrolnej stosującej placebo, $n = 9$; w grupie badanej leczonej anakinrą, $n = 18$) i 44 pacjentów w fazie przedłużonej.

W fazie otwartej 48 (75%) pacjentów uzyskało pozytywny wynik w zakresie obecności nie-zobojętniających przeciwciał anty-IL-1ra, a 4 chorych (6%, żaden nie uzyskał odpowiedzi na leczenie) miało przeciwciała neutralizujące. W fazie RCT, czterech (44%) pacjentów otrzymujących placebo i 13 (72%) pacjentów leczonych anakinrą miało dodatni wynik na obecność przeciwciał w teście immunologicznym; u jednego pacjenta leczonego placebo wykazano przeciwciała neutralizujące. W fazie przedłużonej u 36 (82%) potwierdzono obecność przeciwciał anty-IL-1ra, ale u żadnego z nich nie stwierdzono przeciwciał neutralizujących [118].

Badanie Smith i wsp. 2018 [121]-[122]

W badanie Smith i wsp. 2018 [121]-[122] stanowiło opis 5 przypadków pacjentek z chorobą Still'a, stosujących anakinrę w czasie ciąży, wyodrębnionych z dużego, wieloośrodkowego, prospektywnego badania kohortowego (*Organization of Teratology Information Specialists Autoimmune Diseases in Pregnancy Project*).

Wszystkie ciąży zakończyły się sukcesem, tj. urodzeniem pojedynczego, żywego dziecka. Średni wiek matek wynosił 30,6 lat (zakres 21,0-36,8 lat) ze średnim wskaźnikiem BMI przed ciążą wynoszącym 25,2 kg/m² (zakres 18,4 -36,1 kg / m²). U 3 matek stosowało anakinrę w związku z rozpoznaniem AOSD a u 2 w związku z diagnozą uMIZS. W przypadku jednej z matek, diagnozę choroby postawiono w 20 tygodniu ciąży i rozpoczęto terapię anakinrą, natomiast u pozostałych kobiet rozpoznanie nastąpiło na długo przed ciążą – osoby te stosowały lek do III trymestru ciąży. Cztery pacjentki stosowały anakinrę w dawce 100 mg/dobę a jedna w dawce 100 mg/tydzień, odpowiednio do 20,4 tygodnia; 38,1 tygodnia; 37,3 tygodnia; 36,7 tygodnia i 37,3 tygodnia ciąży. U 4 chorych niezbędne było stosowanie kortykosteroidów jednocześnie lub po zaprzestaniu stosowania anakinry.

Średni wiek ciążowy w momencie porodu wynosił 38,9 tygodnia (zakres 37,1 do 40,1 tygodnia). W czasie dwóch ciąż wystąpiły komplikacje: u pierwszej pacjentki rozwinęło się nadciśnienie wywołane ciążą i małowodzie, a u piątej małowodzie. U dwóch z 5 kobiet wykonano cesarskie cięcie: w tym jedno z powodu wskazań medycznych, czyli indukowanego ciążą nadciśnienia tętniczego i poziomem małowodzia, a drugie było wcześniej zaplanowane. Jedno niemowlę miało niską masę urodzeniową. Dane poporodowe wskazują jednak, iż do 4 miesiąca życia osiągnęła ona poziom prawidłowy (1 rok obserwacji). Trzy z pięciu niemowląt miały żółtaczkę noworodkową, która jednak w żadnym z przypadków prowadziła do poważnych długoterminowych powikłań lub niedorozwoju. Trzy z pięciu kobiet z powodzeniem karmiły piersią; w tym dwie z nich kontynuowały anakinrę w okresie laktacji (dane dotyczące narażenia poporodowego nie były dostępne dla trzeciej z kobiet) [Tabela 119.].

Tabela 119. Dane dotyczące stanu matki i dziecka po urodze, w populacji 5 pacjentek stosujących anakinrę w czasie ciąży [121]-[122].

Punkty końcowe	Pacjentka 1	Pacjentka 2	Pacjentka 3	Pacjentka 4	Pacjentka 5
Komplikacje w czasie ciąży	Nadciśnienie ciążowe, małowodzie, położenie miednicowe płodu	-	-	-	Małowodzie
Wiek ciążowy w momencie porodu [tygodnie]	37,1	40,1	39,3	38,7	39,3
Sposób urodzenia	Cesarskie cięcie z powodu wskazań medycznych	Poród spontaniczny	Zaplanowane cesarskie cięcie	Poród spontaniczny	Poród spontaniczny
Masa ciała po urodzeniu [g]	2491 ^b	2940	3632	3519	2640
Masa ciała po urodzeniu [%]	4	15	58	49	7
Długość ciała po urodzeniu [cm]	47,0	49,0	50,2	52,8	50,8
Długość ciała po urodzeniu [%]	13	36	53	86	72
Obwód głowy [cm]	33,0	35,0	33,0	33,2	33,0
Obwód głowy [%]	9	34	9	11	14
Płeć dziecka	Męska	Męska	Męska	Męska	Żeńska
Komplikacje w okresie noworodkowym/niemowlęcym	Żółtaczka, wodniak po prawej stronie, szmery serca - wyleczone	Żółtaczka	Żółtaczka	Przerost wędzidełka języka	-
Karmienie piersią	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie
Ekspozycja na anakinrę w okresie karmienia piersią	-	Brak danych	Tak	Tak	-
Poporodowa masa ciała [%]^a	32 ^c	14 ^d	44 ^c	bd	bd

a) masa ciała odnotowana w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji; b) niska masa urodzeniowa; c) w okresie obserwacji wynoszącym 1 rok; d) w okresie obserwacji wynoszącym 4 miesiące.

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono metody przeprowadzenia oraz wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych.

Tabela 120. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie anakinry w pacjentów z uMIZS i AOSD, z aktywną chorobą pomimo stosowania GKS i/lub DMARDs.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Przeglądy systematyczne - uMIZS			
Otten i wsp. 2013 [86] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Przegląd danych i porównanie skuteczności leków biologicznych stosowanych w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (w tym postać uMIZS).	Przeszukane bazy danych: - PubMed, EMBASE i Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: styczeń 2012) z uwzględnieniem słów kluczowych dla problemu zdrowotnego i leków biologicznych – antagonistów receptora TNF-α (etanercept), przeciwciał przeciwko TNF-α (infliximab, adalimumab, certolizumab), antagonistów receptora IL-1 (anakinra, rilonacept), przeciwciał przeciwko IL-6 (tocilizumab), selektywnych modulatorów stymulacji komórek T (abatacept); - rejestr badań w toku clinicaltrials.gov; - abstrakty z międzynarodowych konferencji reumatologicznych. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania RCT, w których przedstawiono dane z zakresu skuteczności, porównujące leki biologiczne względem grupy kontrolnej (placebo, syntetycznych DMARDs lub innych leków biologicznych), przeprowadzone w populacji pacjentów z MIZS (niezależnie od postaci). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano. <u>Oceniane interwencje:</u> leki biologiczne – etanercept, infliximab, adalimumab, anakinra, rilonacept, kanakinumab, tocilizumab, abatacept, certolizumab. Wyniki przeglądu przedstawiono zgodnie z zaleceniami PRISMA a porównanie pośrednie z zaleceniami ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons GoodResearch Practices.	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 11 badań RCT (opisanych w 17 referencjach): - 6 przeprowadzonych w populacji pacjentów z wielostawowym MIZS; - 5 przeprowadzonych w populacji pacjentów z uMIZS (w tym badanie ANAJIS uwzględniające anakinrę). <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki porównania pośredniego (meta-analizy sieciowej) odnoszące się do postaci układowej MIZS (uMIZS).</u> Po uwzględnieniu sposobu prezentacji danych i projektów badań, w porównaniu pośrednim uwzględniono finalnie 3 z 5 badań RCT przeprowadzonych w populacji pacjentów z uMIZS, porównujących: anakinrę, tocilizumab i kanakinumab względem placebo. Bezpośrednie porównanie anakinry, tocilizumabu i kanakinumabu względem placebo, wykazało istotnie statystycznie większą szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 30 (definiowanymi w badaniu dla anakinry jako odpowiedź ACRpedi 30+brak gorączki przez ostatnie 8 dni+50% obniżenie lub normalizacja poziomu CRP i ESR; w badaniu dla tocilizumabu i kanakinumabu jako odpowiedź ACRpedi 30 + brak gorączki): - anakinra vs placebo: RR [95% CI]=8,00 [1,17; 54,50]; - tocilizumab vs placebo: RR [95% CI]=3,51 [1,97; 6,24]; - kanakinumab vs placebo: RR [95% CI]=8,58 [3,35; 21,97]. W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego (meta-analizy sieciowej), wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy anakinrą, tocilizumabem i kanakinumabem w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi 30: - anakinra vs tocilizumab: RR [95% CI]=2,28 [0,31; 16,93], p=0,42; - anakinra vs kanakinumab: RR [95% CI]=0,93 [0,11; 7,91]; p=0,95; - tocilizumab vs kanakinumab: RR [95% CI]=0,14 [0,14; 1,23], p=0,11. Uzyskane wyniki porównania pomiędzy lekami biologicznymi należy interpretować z ostrożnością, ze względu na niewielką liczbę badań i brak porównań bezpośrednich pomiędzy analizowanymi interwencjami. Przy doborze leczenia reumatolog dziecięcy powinien uwzględnić również dane obserwacyjne, praktycznym bezpieczeństwo terapii i aspekty finansowe. <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Gartlehner i wsp. 2008 [74] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Przegląd danych dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania leków biologicznych w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów mający na celu określenie stosunku ryzyka i korzyści stosowania tych leków. Publikacja jest częścią projektu <i>Drug Effectiveness Review Project</i>. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z MIZS (w tym uMIZS).	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - Medline, Embase, Cochrane Library, <i>International Pharmaceutical Abstracts</i> - brano pod uwagę badania opublikowane pomiędzy rokiem 1990, a sierpniem roku 2006; bazy przeszukiwano za pomocą terminów MeSH, wyszukiwania haseł oraz z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do analizowanych interwencji (abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab, rytuksymab, tocilizumab enbrel, humira, kineret, orenicia, remicade, rytuksan) i populacji pacjentów z MIZS (w tym uMIZS); - ręczne przeszukiwanie referencji zidentyfikowanych artykułów; - przeszukiwanie bazy danych Centrum Oceny Leków (ang. <i>Center for Drug Evaluation and Research</i>) w celu zidentyfikowania niepublikowanych badań przesłanych do FDA; - materiały dostarczone przez firmy farmaceutyczne zgodnie procedurą opisaną w projekcie <i>Drug Effectiveness Review Project</i>. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - skuteczność: badania eksperymentalne prospektywne i obserwacyjne; - profil bezpieczeństwa: badania eksperymentalne prospektywne, retrospektywne i obserwacyjne. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - abstrakty, - opisy przypadków w analizie profilu bezpieczeństwa; <u>Oceniane interwencje:</u> leki biologiczne – abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab, rytuksymab, tocilizumab.	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 1 badanie RCT i 14 badań nRCT (11 badań prospektywnych dotyczących skuteczności i 3 obserwacyjne – serie przypadków związane z oceną bezpieczeństwa), w populacji pacjentów z MIZS (w tym 1 badanie dla anakinry stosowanej w postaci wielostawowej MIZS – Iłowite 2008 – przy czym część pacjentów miała początek układowy MIZS). <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla anakinry odnoszące się do uMIZS.</u> W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu typu RCT anakinra nie okazała się bardziej skuteczna, niż placebo w leczeniu pacjentów z MIZS o początku układowym. <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		Do oceny jakości badań obserwacyjnych, zastosowane zostały kryteria przedstawione przez Deeksa i wsp. Jakość pozostałych opracowań oceniona została na podstawie kryteriów <i>US Preventive Services Task Force</i> oraz <i>National Health Service Centre for Reviews and Dissemination</i> . Biorąc pod uwagę małą liczbę badań, wyniki zostały zsyntetyzowane jakościowo.	
Swart i wsp. 2010 [76] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Podsumowanie danych dotyczących leczenia anakinrą pacjentów z uMIZS obejmujące analizę korzyści oraz profil bezpieczeństwa terapii. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z uMIZS.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - Medline (brano pod uwagę badania opublikowane od 1950 do 12 tygodnia roku 2010) i Embase (brano pod uwagę badania opublikowane od 1980 do 12 tygodnia roku 2010) – badania wyszukiwane z wykorzystaniem terminów MeSH odnoszących się do analizowanej interwencji (białkowy antagonist receptor interleukiny 1) oraz populacji (młodsze reumatoidalne zapalenie stawów o początku układowym), - abstrakty z głównych konferencji reumatologicznych; - ręczne przeszukanie referencji zidentyfikowanych artykułów. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania RTC, badania kohortowe oraz serie przypadków zawierające opis historii choroby analizowanej grupy badawczej, - opisy przypadków - brane pod uwagę podczas analizy profilu bezpieczeństwa. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych. <u>Oceniane interwencje:</u> anakinra.	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono głównie badania opublikowane w latach 2005-2010. Było to 9 badań (1 RCT oraz 8 nRCT, wszystkie dotyczyły anakinry). <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla anakinry odnoszące się do uMIZS.</u> Ogółem, we włączonych badaniach w momencie rozpoczęcia leczenia anakinrą 82% chorych wykazywało objawy układowe, a 97% stawowe. Poza 1 badaniem byli to pacjenci stosujący już wcześniej inną terapię (w tym NLPZ, preparaty steroidowe oraz DMARDs), która okazała się przynajmniej częściowo nieskuteczna. 60% chorych nie wykazywało także odpowiedzi na uprzednią terapię antagonistami TNF. 98% pacjentów w ciągu tygodnia od podania pierwszej dawki anakinry wykazało przynajmniej częściową odpowiedź w zakresie objawów układowych, a 93% raportowało mniejsze zmęczenie lub ogólną poprawę samopoczucia. Uzyskanie odpowiedzi dotyczącej objawów stawowych trwało jednak znacznie dłużej (nawet kilka miesięcy) i dotyczyło ostatecznie 66% chorych. Trudno było jednak jednoznacznie określić działanie anakinry na ten zespół objawów, co spowodowane było różnicami w definiowaniu odpowiedzi na leczenie w różnych badaniach, jak również zróżnicowanym czasem choroby (rok do 21 lat) i odmiennymi lekami przyjmowanymi poza anakinrą. Jednocześnie, w badaniu obejmującym 9 chorych z nowo rozpoznany (lub nawrotem) uMIZS, nieprzyjmujących dodatkowo steroidów, uzyskano szybką i znaczącą odpowiedź zarówno w zakresie objawów układowych, jak i stawowych. Wskazuje to na dodatkowe korzyści związane z wczesnym rozpoczęciem terapii anakinrą w uMIZS. W jedynym branym pod uwagę badaniu RCT po miesiącu od rozpoczęcia terapii zaobserwowano istotne różnice w odsetkach odpowiedzi pomiędzy anakinrą (67%) i placebo (8%). Po podaniu analizowanej substancji pacjentom należącym pierwotnie do grupy placebo 90% z nich uzyskało odpowiedź na leczenie w ciągu 1 miesiąca. Podsumowując, osiągalność całkowitej remisji choroby była najwyższa w przypadku pacjentów z objawami układowymi oraz mniejszym nasileniem objawów stawowych i czasem trwania choroby.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			Objawy ustrojowe były generalnie dobrze kontrolowane, zarówno wśród osób wykazujących całkowitą, jak i częściową odpowiedź na terapię. W zależności od badania, obniżenie przyjmowanej dawki preparatów steroidowych możliwe było u 45-100% pacjentów. W trakcie stosowania anakinry obserwowano także spadek poziomu markerów stanu zapalnego (ESR i CRP), przy czym obniżenie ESR było bardziej znaczące u dzieci leczonych wysokimi dawkami anakinry. Wtórny brak odpowiedzi na leczenie anakinrą (nawet w przypadku zwiększania dawki) dotyczył ok. 20% chorych, co występowało zwykle w pierwszych 6 miesiącach leczenia. Zgłaszane zdarzenia niepożądane nie były ciężkie, a najczęściej (u 90% badanych) występowały ból i reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Jednocześnie u 41% z nich nasilenie tych dolegliwości zmniejszało się wraz z czasem trwania terapii. W badaniu RCT liczba i charakter zdarzeń niepożądanych (głównie reakcje w miejscu wstrzyknięcia) były analogiczne w grupie przyjmującej anakinrę oraz placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadko. Ostre zapalenie wątroby wystąpiło u 3 chorych, z których wszyscy powrócili następnie do terapii anakinrą. Także u 3 pacjentów wystąpiło MAS, brak było jednak przesłanek świadczących o jego większej częstotliwości występowania wśród pacjentów leczonych anakinrą. Podczas średniego okresu obserwacji wynoszącego 9,8 miesiąca, w zależności od badania, zaobserwowano utratę 7–31% pacjentów, którzy początkowo wykazali odpowiedź na leczenie. Było to spowodowane wtórnym brakiem odpowiedzi na terapię u ok. 20%, nietolerancją leku u 5 - 21% i zdarzeniami niepożądanymi u 5 - 9% pacjentów. <u>Odnalezione wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>
Sönmez i wsp. 2018 [78] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Podsumowanie informacji dotyczących leczenia anakinrą w populacji pediatrycznej z MAS związanym z uMIZS lub innymi schorzeniami autozapalnymi (ang. <i>auto-inflammatory diseases</i>, AID). <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z różnymi chorobami	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - Pubmed (Medline) - przeszukiwanie dostępnej literatury (opublikowanej do stycznia 2017) za pomocą słów kluczowych odnoszących się do analizowanej interwencji (anakinra, anty-IL-1, inhibicja IL-1, kineret) oraz populacji pacjentów (HLH [limfohistiocytoza fagocytarna, ang. hemophagocytic lymphohistiocytosis], hemofagocytoza, zespół aktywacji makrofagów, populacja pediatryczna), - filtry zastosowane podczas przeszukiwania baz danych obejmowały: język angielski, pacjentów pediatrycznych, uMIZS, AID, - ręczne przeszukiwanie referencji zidentyfikowanych artykułów.	Seria przypadków obejmowała 15 pacjentów z MAS (u 13 związane z uMIZS, u 2 z innymi AID). Po podaniu anakinry mediana ustąpienia objawów klinicznych wynosiła 2 dni (od 1 do 4 dni), a mediana normalizacji wyników badań laboratoryjnych - 6 dni (od 4 do 9 dni). Mediana czasu do przerwania leczenia steroidami wynosiła 10 tygodni po rozpoczęciu leczenia anakinrą (od 4 do 13 tygodni). U dwóch chorych po zmniejszeniu dawki anakinry nastąpił nawrót MAS. Pozostali pacjenci osiągnęli remisję. W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 7 artykułów dotyczących 33 przypadków MAS związanego z uMIZS oraz 2 prace obejmujące 2 przypadki wystąpienia MAS związanego z innymi AID. Wszystkie brane pod uwagę badania dotyczyły anakinry. <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla anakinry odnoszące się do uMIZS.</u> U niemal wszystkich chorych uzyskana została remisja choroby. Wyjątek stanowiło jedynie 2 pacjentów (w jednym badaniu, N=15), którzy zmarli na skutek zbyt późnego rozpoczęcia leczenia. 2

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	autozapalnymi oraz uMIZS .	<u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania kliniczne (randomizowane oraz nierandomizowane), obserwacyjne (w tym opisy przypadków i serii przypadków oraz badania kohortowe). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - MAS związane ze schorzeniami innymi niż uMIZS oraz AID. - populacja pacjentów dorosłych. <u>Oceniane interwencje:</u> anakinra.	chorych (w jednym badaniu, N=2) zgłaszało reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nie były one jednak powodem przerwania terapii. U jednego pacjenta wystąpił ropień oporny na metycylinę (infekcja <i>Staphylococcus aureus</i>), co spowodowało przerwanie leczenia anakinrą. Została ona jednak ponownie wprowadzona (w wyższych dawkach) bez nawrotów infekcji. Ustąpienie objawów MAS występowało w ciągu 24 godzin do 20 dni od podania anakinry. <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>
Tarp i wsp. 2016 [81]-[83] Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Przegląd danych pozwalający na zidentyfikowanie najbardziej optymalnego leku biologicznego do stosowania w uMIZS przeprowadzony w oparciu o wyniki badań RCT i przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tej grupy preparatów. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z uMIZS.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane Library), PubMed (publikacje od 1950), Embase (publikacje od 1980), ClinicalTrials.gov oraz bazy EMA, FDA i producentów leków – przeszukiwane z wykorzystaniem słów kluczowych odnoszących się do analizowanej interwencji (leki biologiczne) oraz populacji pacjentów z uMIZS; - ręczne przeszukiwanie referencji zidentyfikowanych artykułów. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania RCT (opublikowane oraz nieopublikowane) oraz przeglądy systematyczne porównujące działanie leków biologicznych z placebo, DMARDs, lub innym typem terapii biologicznej; - populacja pacjentów z uMIZS stwierdzonym w oparciu o kryteria ILAR. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - abstrakty konferencyjne. <u>Oceniane interwencje:</u> leki biologiczne – anty-TNF, infliximab, etanercept, adalimumab, rituksymab, anty-CD, anakinra.	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 5 badań RCT dotyczących stosowania leków biologicznych w uMIZS (1 dotyczyło anakinry), 2 badania RCT z odstawieniem. <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono głównie wyniki dla anakinry w uMIZS.</u> W zidentyfikowanym badaniu RCT udział brało 24 pacjentów z uMIZS, większość z nich stosowała już wcześniej leki biologiczne, a wszyscy przyjmowali także GKS. 11/12 osób w grupie anakinry i 6/12 osób w grupie placebo wykazało odpowiedź na leczenie na poziomie ACR30+ustąpienie objawów układowych (OR=11, 95%CI=1,06-114,09). <u>Wyniki przeprowadzonej meta-analizy sieciowej (lek biologiczny vs. placebo), dotyczącej odpowiedzi na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRPedi:</u> - anakinra vs placebo: - ACRPedi30 - OR [95% CI]=11,63 [2,54; 53,24]; - ACRPedi50 - OR [95% CI]=18,00 [4,52; 71,67]; - ACRPedi70 - OR [95% CI]=13,15 [2,94; 58,73]; - kanakinumab vs. placebo: - ACRPedi30 - OR [95% CI]=28,63 [9,89; 82,84]; - ACRPedi50 - OR [95% CI]=48,57 [16,77; 140,71]; - ACRPedi70 - OR [95% CI]=38,20 [12,10; 120,57]; - rilonacept vs. placebo: - ACRPedi30 - OR [95% CI]=2,44 [0,61; 9,83]; - ACRPedi50 - OR [95% CI]=5,36 [1,47; 19,58]; - ACRPedi70 - OR [95% CI]=3,93 [0,81; 18,90]; - tocilizumab vs. placebo: - ACRPedi30 - OR [95% CI]=22,81 [8,95; 58,12]; - ACRPedi50 - OR [95% CI]=74,81 [27,51; 203,42]; - ACRPedi70 - OR [95% CI]=44,08 [15,00; 129,55];

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		Wyniki analizowano za pomocą meta-analizy sieciowej oraz dla par. Jakość dowodów oceniano za pomocą skali GRADE (ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation</i>). Protokół badania został zarejestrowany na stronie PROSPERO (CRD42013004736).	Wyniki przeprowadzonej meta-analizy sieciowej, dotyczącej odpowiedzi na leczenie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi: - anakinra vs kanakinumab: OR [95% CI]=0,55 [0,04; 6,83]; - anakinra vs. rilonacept: OR [95% CI]=5,73 [0,52; 62,88]; - anakinra vs tocilizumab: OR [95% CI]=0,69 [0,06; 8,18]; - kanakinumab vs. rilonacept: OR [95% CI]=10,37 [0,2,60; 41,33]; - kanakinumab vs. tocilizumab: OR [95% CI]=1,25 [0,28; 5,66]; - rilonacept vs. tocilizumab: OR [95% CI]=0,12 [0,03; 0,44]. Kanakinumab i tocilizumab były statystycznie istotnie bardziej skuteczne niż rilonacept (dowody niskiej jakości). Nie zaobserwowano istotnej różnicy między anakinrą, a rilonaceptem (dowody bardzo niskiej jakości) i nie odnotowano żadnej różnicy między anakinrą, kanakinumabem i tocilizumabem (dowody niskiej jakości). Brak było statystycznie zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych dla zastosowania leków biologicznych w porównaniu z placebo, a grupy te były jednorodne ($\chi^2 = 0,87$, $p = 0,83$). W przypadku oceny bezpieczeństwa przeprowadzenie meta-analizy sieciowej nie było możliwe. Nie stwierdzono jednak istotnych rozbieżności w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (jakość dowodów - bardzo niska). W badaniu RCT dotyczącym anakinry nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych. W grupie pacjentów przyjmującej rilonacept odnotowano istotnie niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo. Brak było jednak w tym zakresie istotnych różnic pomiędzy anakinrą, kanakinumabem i tocilizumabem oraz placebo. Podsumowując, kanakinumab i tocilizumab okazały się bardziej skuteczne w leczeniu uMIZS, niż rilonacept. Dodatkowo, stosowanie kanakinumabu powinno zostać rozważone przede wszystkim u chorych z dominacją objawów układowych, co, w pewnym stopniu, może być również prawdziwe dla anakinry. Tocilizumab natomiast, wydaje się być najbardziej optymalnym wyborem w przypadku przewagi objawów stawowych. Ponadto, leki biologiczne stosowane w uMIZS wydają się być bezpieczne i cechują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wyniki niniejszego przeglądu systematycznego zostały także przedstawione w postaci abstraktu konferencyjnego [82] oraz wcześniejszej publikacji [83]. <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>
Boom i wsp., 2015 [84]	<u>Cel przeglądu:</u> Ocena dostępnej	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Embase i Cochrane (publikacja od	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 27 badań z czego 7 dotyczyło kryteriów diagnostycznych, 9 biomarkerów i 11 leczenia MAS w uMIZS. Wszystkie

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	literatury dotyczącej kryteriów diagnostycznych MAS w uMIZS, możliwych biomarkerów, aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie oraz ostatnich postępów w terapii MAS w uMIZS. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z uMIZS.	1970) – przeszukiwanie (pierwsze wyszukiwanie 1 czerwca 2014, drugie – 22 września 2015) z zastosowaniem terminów MeSH/Emtree i słów kluczowych odnoszących się do analizowanej populacji chorych z uMIZS, u których zdiagnozowane zostało MAS (pełne wyrażenia, skróty nazw oraz synonimy); - ręczne przeszukiwanie referencji zidentyfikowanych artykułów. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - nie podano. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - abstrakty konferencyjne, opisy przypadków, opisy serii przypadków biorące pod uwagę <3 pacjentów; - recenzje i artykuły nieuwzględniające diagnozy, biomarkerów lub terapii MAS w uMIZS, - badania obejmujące pacjentów dorosłych. <u>Oceniane interwencje:</u> leki biologiczne (w tym anakinra). Brane pod uwagę artykuły zostały ocenione pod względem ważności i poziomu dowodów zgodnie z wytycznymi EULAR.	publikacje dotyczące leczenia MAS w uMIZS należały do badań retrospektywnych i były opisami serii przypadków (kategoria dowodów - 3) i dotyczyły 96 epizodów MAS u 78 chorych. 2 publikacje dotyczyły leczenia biologicznego, w tym 1 anakinrą. <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla anakinry dotyczące leczenia MAS w uMIZS.</u> W badaniu dotyczącym stosowania anakinry w MAS związanym z uMIZS, 8 pacjentów leczonych było anakinrą po niedostatecznej odpowiedzi na GKS, immunoglobulinę i cyklosporynę A. U wszystkich chorych osiągnięta została kliniczna remisja MAS, przy braku jakichkolwiek efektów ubocznych. Co więcej, podanie anakinry pozwoliło także na skuteczną kontrolę uMIZS, u wszystkich chorych. <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>
Diamantopoulos i wsp., 2013 [87] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Analiza poziomu odpowiedzi (ACR) na leczenie biologiczne (we wskazaniach zarejestrowanych i pozarejestrowanych) u pacjentów z uMIZS – synteza informacji i porównanie skuteczności. <u>Uwzględniona</u>	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - dostępna literatura przeszukana została pod kątem artykułów dotyczących analizowanej interwencji (leki biologiczne) oraz populacji pacjentów z MIZS (uMIZS). <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania typu RCT raportujące odpowiedzi (ocena zgodnie z ACR) na leczenie dowolnego typu środkami biologicznymi, stosowane u pacjentów z MIZS (o początku wielostawowym, uogólnionym, nielicznostawowym, zapaleniem stawów z	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 2 badania RCT, z których 1 dotyczyło anakinry. <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla anakinry odnoszące się do uMIZS.</u> Porównanie pośrednie dotyczące odpowiedzi na poziomie ACR30, bez gorączki: - tocilizumab vs. anakinra – [RR=1,91; 95% CI 0,84; 4,37]; Pacjenci przyjmujący tocilizumab cechowali się wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia poziomu odpowiedzi ACR30 (bez gorączki), niż chorzy stosujący anakinrę, nie była to jednak różnica istotna statystycznie.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<u>populacja pacjentów:</u> Pacjenci z MIZS (w tym uMIZS).	zapaleniem ścięgien, łuszczycowym oraz nieodróżnionym zapaleniem stawów). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano. <u>Oceniane interwencje:</u> leki biologiczne – infliximab, tocilizumab, anakinra . Odpowiedzi ACR uzyskane w zidentyfikowanych badaniach porównano z odpowiedziami na tocilizumab opisanymi w badaniu TENDER, z zastosowaniem skorygowanego porównania pośredniego, porównującego względne ryzyko w badaniach klinicznych.	Porównanie pośrednie dotyczące odpowiedzi na poziomie ACR30: - tocilizumab vs. anakinra – [RR = 2,37; 95% CI 1,10; 5,10]; - tocilizumab vs. infliximab – [RR = 2,85; 95% CI 1,38; 5,87]; Pacjenci przyjmujący tocilizumab cechowali się istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia poziomu odpowiedzi ACR30, niż chorzy stosujący anakinrę i infliximab. Porównanie pośrednie tocilizumab vs. anakinra dotyczące odpowiedzi na poziomie ACR50, 70 i 90 nie było możliwe z powodu braku danych dostępnych w analizowanych badaniach. Podsumowując, tocilizumab określony został jako 2-3 razy bardziej skuteczny w osiągnięciu odpowiedzi na poziomie ACR30, niż anakinra. <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>
Kuemmerle-Deschner i wsp., 2019 [88] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Przegląd danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanej w uMIZS przeprowadzony na podstawie badań RCT oraz RWE (ang. <i>real world evidence</i>). <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z uMIZS.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - Embase, Med- Line, Medline-In Process i Cochrane library (badania opublikowane od roku 2000 do stycznia 2018 roku); przegląd systematyczny przeprowadzony został zgodnie z zaleceniami Cochrane. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - publikacje w języku angielskim; - pełne teksty (badania RCT i badania w rzeczywistej praktyce klinicznej); - abstrakty konferencyjne (publikacja od roku 2015 do stycznia 2018). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - badania z liczbą pacjentów ≤ 15. <u>Oceniane interwencje:</u> leki stosowane w terapii uMIZS: anakinra , kanakinumab, etanercept, metotreksat i tocilizumab, abatacept, adalimumab, infliximab, NLPZ i GKS.	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 62 badania, z czego 8 typu RCT (w tym 1 dotyczące anakinry) i 54 z rzeczywistej praktyki klinicznej. <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono głównie wyniki dla anakinry odnoszące się do uMIZS.</u> Odsetki odpowiedzi na leczenie na poziomie ACRPedi30 (bez gorączki) w badaniach RCT, wszystkie z p < 0,05: - kanakinumab vs. placebo - 81% vs. 10%, - tocilizumab vs. placebo - 85% vs. 24%, - anakinra vs. placebo - 92% vs. 50%. Stosowanie rilonaceptu i metotreksatu wiązało się z niższymi odsetkami odpowiedzi na leczenie, niż zaobserwowane dla przedstawionych powyżej leków biologicznych. Podczas faz przedłużonych analizowanych badań wskaźniki braku aktywności choroby wynosiły, kolejno, 57%, 31% i 31% dla tocilizumabu, kanakinumabu i anakinry. W badaniach w rzeczywistej praktyce klinicznej współczynniki odpowiedzi ACRPedi30 wynosiły w krótkim okresie obserwacji (<12 miesięcy): - anakinra – 50-55%, - kanakinumab lub anakinra (pacjenci przyjmowali jeden z leków) - 57% -60%, - tocilizumab - 47% -100%, - etanercept - 47% -73%.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			W badaniach w rzeczywistej praktyce klinicznej współczynniki odpowiedzi ACRPedi30 wynosiły w długim okresie obserwacji (>12 miesięcy): - anakinra – 45%, - kanakinumab lub anakinra (pacjenci przyjmowali jeden z leków) – 51-63%, - tocilizumab - 58% -100%, - etanercept – 60-100%. Występowanie zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich; brak danych dotyczących przyjmowanego leku) - 4 pacjentów ostatecznie wymagało dializowania, a 2 przeszczepu nerki; mediana przeżycia od wykrycia amyloidozy AA wyniosła 132 miesiące. 3 pacjentów zmarło. <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>
Anink i wsp., 2012 [89] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Przegląd danych dotyczący skuteczności zastosowania preparatów biologicznych w leczeniu MIZS dokonany na podstawie wyników badań RCT. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z MIZS (w tym uMIZS).	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - przeszukiwano bazy danych w poszukiwaniu opublikowanych badań RCT odnoszących się do analizowanych interwencji (infiximab, etanercept, adalimumab, rituksymab, abatacept, kanakinumab, tocilizumab, anakinra) oraz populacji chorych z MIZS (w tym uMIZS). <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania RCT dotyczące leczenia MIZS. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano. <u>Oceniane interwencje:</u> infiximab, etanercept, adalimumab, rituksymab, abatacept, kanakinumab, tocilizumab, anakinra. Jeżeli było to możliwe wykonane zostało porównanie pośrednie przeprowadzone metodą Buchera.	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 11 badań RCT, z czego 5 wzięto pod uwagę w porównaniu pośrednim. <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla anakinry odnoszące się do uMIZS.</u> Porównanie pośrednie anakinry, tocilizumabu i kanakinumabu stosowanych u pacjentów z uMIZS nie wykazało statystycznie istotnych różnic pomiędzy tymi preparatami. Jedynie kanakinumab okazał się istotnie bardziej skuteczny od tocilizumabu (RR 2,44; 95% CI 0,81; 7,37). <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>
Song i Lee, 2021 [96] Ocena w skali AMSTAR 2:	<u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych u pacjentów z	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - przeszukiwano MEDLINE, Embase oraz Cochrane Controlled Trials Register w poszukiwaniu opublikowanych badań (do kwietnia 2020) odnoszących się do	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji w opracowaniu uwzględniono 5 badań RCT, z których w 1 uwzględniono anakinrę i w 1 tocilizumab. Wszystkie włączone badania obejmowały 286 pacjentów (156 zdarzeń dla skuteczności i 15 zdarzeń dla oceny profilu bezpieczeństwa) <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla anakinry i jej</u>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																			
KRYTYCZNIE NISKA	układowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (uMIZS). <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z uMZIS .	analizowanych interwencji (leki biologiczne, w tym anakinra i tocilizumab) oraz populacji chorych z uMIZS. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania RCT spełniające następujące kryteria: -- w badaniu porównano lek biologiczny z placebo w leczeniu uMIZS; -- w badaniu oceniano punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leków biologicznych po ~ 1 miesiącu; -- badanie obejmowało pacjentów, u których zdiagnozowano uMIZS na podstawie kryteriów <i>International League of Associations for Rheumatology</i> lub równoważnych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - badanie zawierało zduplikowane dane; - badanie nie zawierało odpowiednich danych umożliwiających jego włączenie. <u>Oceniane interwencje:</u> leki biologiczne, w tym anakinra i tocilizumab . Przeprowadzona w ramach opracowania meta-analiza była zgodna z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> .	<u>porównania z tocilizumabem</u> Wyniki odnoszące się do porównania anakinry z tocilizumabem w leczeniu uMIZS przedstawiono w poniższej tabeli. <table><tr><th rowspan="2">Punkt końcowy (porównanie)</th><th colspan="2">Model efektów stałych</th><th colspan="2">Model efektów losowych</th></tr><tr><th>OR [95%CrI]</th><th>p</th><th>OR [95%CrI]</th><th>p</th></tr><tr><td>Skuteczność kliniczna^ (anakinra vs tocilizumab)</td><td>5,75 [0,33; 229,10]</td><td>>0,05</td><td>6,48 [0,10; 1105,71]</td><td>>0,05</td></tr><tr><td>Bezpieczeństwo (tocilizumab vs anakinra)</td><td>0,58 [0,01; 76,69]</td><td>>0,05</td><td>0,52 [0,02; 34,98]</td><td>>0,05</td></tr></table> ^względna skuteczność. Przeprowadzona analiza wykazała, iż zastosowanie anakinry, w porównaniu do tocilizumabu w populacji pacjentów z uMIZS wiąże się z brakiem statystycznie istotnych różnic w zakresie: - prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie na poziomie ACRPedi30 (osiągnięcia skuteczności klinicznej); - prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Należy zwrócić uwagę, iż w przypadku skuteczności klinicznej, ocenianej na podstawie występowania odpowiedzi na poziomie ACRPedi30 odnotowano trend na korzyść anakinry. W zakresie parametru SUCRA (wyższa wartość SUCRA wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią) pod względem: - skuteczności klinicznej ocenianej w oparciu o osiągnięcie odpowiedzi na leczenie na poziomie ACRPedi 30 anakinra osiągnęła w rankingu wartość 0,801, podczas gdy tocilizumab – 0,452; - bezpieczeństwa, anakinra osiągnęła wartość 0,458, podczas gdy tocilizumab – 0,614. <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>	Punkt końcowy (porównanie)	Model efektów stałych		Model efektów losowych		OR [95%CrI]	p	OR [95%CrI]	p	Skuteczność kliniczna^ (anakinra vs tocilizumab)	5,75 [0,33; 229,10]	>0,05	6,48 [0,10; 1105,71]	>0,05	Bezpieczeństwo (tocilizumab vs anakinra)	0,58 [0,01; 76,69]	>0,05	0,52 [0,02; 34,98]	>0,05
	Punkt końcowy (porównanie)	Model efektów stałych			Model efektów losowych																	
OR [95%CrI]		p	OR [95%CrI]	p																		
Skuteczność kliniczna^ (anakinra vs tocilizumab)	5,75 [0,33; 229,10]	>0,05	6,48 [0,10; 1105,71]	>0,05																		
Bezpieczeństwo (tocilizumab vs anakinra)	0,58 [0,01; 76,69]	>0,05	0,52 [0,02; 34,98]	>0,05																		
Przeglądy systematyczne – AOSD																						
Ramos-Casalas i wsp. 2008 [73] Ocena w skali	<u>Cel przeglądu:</u> Przegląd danych dotyczący zastosowania 6 leków biologicznych	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed (badania opublikowane pomiędzy styczniem 1990 a grudniem 2007 roku), z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 8 badań RCT i 54 badania nRCT, w populacji pacjentów z SAD (w tym ogółem 11 badań dla anakinry). <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla anakinry odnoszące</u>																			

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	poza wskazaniami rejestracyjnymi (<i>off-label</i>) w populacji pacjentów z różnymi układowymi schorzeniami o podłożu immunologicznym (ang. <i>systemic autoimmune diseases</i> ; SAD) oraz sformułowanie rekomendacji dotyczących analizowanych leków. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z różnymi układowymi schorzeniami o podłożu immunologicznym (w tym postać AOSD).	się do analizowanych interwencji (anty-TNF, infliximabu, etanerceptu, adalimumabu, rituksymabu, anty-CD, anakinry) i populacji pacjentów z poszczególnymi chorobami autoimmunologicznymi (w tym AOSD); - ręczne przeszukanie referencji zidentyfikowanych artykułów. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania pierwotne, opublikowane w indeksowanych czasopismach, zawierające dane z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, dotyczące zastosowania leków biologicznych u pacjentów >18 roku życia, z układowymi schorzeniami autoimmunologicznymi (tocznem rumieniowatym układowym, zespołem Sjorgena, twardziną układową, zapaleniem wielomięśniowym, zapaleniem skórno-mięśniowym, zapaleniem guzowatym, ziarniniakowatością Wegenera, zapaleniem naczyń Churga-Straussa, mikroskopowym zapaleniem naczyń, olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic, kriegoglobulinemią, chorobą Becheta, sarkoidozą, AOSD , pierwotnym zespołem antyfosfolipidowym, polimiaglią reumatyczną). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - abstrakty konferencyjne, badania nieopublikowane. <u>Oceniane interwencje:</u> leki biologiczne – anty-TNF, infliximab, etanercept, adalimumab, rituksymab, anty-CD, anakinra . W przypadku, gdy zidentyfikowano >10 przypadków dla danej jednostki chorobowej, przeprowadzano kumulację wyników.	<u>się do AOSD.</u> Spośród 15 pacjentów z AOSD, leczonych anakinrą u w badaniu bez grupy kontrolnej, odpowiedź na leczenie uzyskano u 73% chorych, a zdarzenia niepożądane raportowano u 40% (kategoria rekomendacji 3C), natomiast spośród 19 pacjentów uwzględnionych w opisach przypadków odpowiedź na leczenie uzyskało 95% chorych, a zdarzenie niepożądane odnotowano u 26% badanych (kategoria rekomendacji: 2D). Poziom dowodów naukowych: C (niski) – bez grupy kontrolnej (opisy serii przypadków, badania otwarte), D (bardzo niski) – opisy przypadków (>10 chorych). Siła rekomendacji: 2 – niepewne zalecenie, 3 – słaba rekomendacja. Podsumowując, anakinra została zastosowana łącznie u 34 pacjentów z oporną na leczenie AOSD. Obiecujące wyniki uzyskane w skumulowanej analizie opisów przypadków (odpowiedź na leczenie 95%, ryzyko zdarzeń niepożądanych 11%) zostały częściowo potwierdzone w otwartym badaniu Lequerre i wsp., w którym opisano niższy odsetek odpowiedzi na leczenie (73%), w tym całkowitą odpowiedź u 9 pacjentów i częściową w 2, z jednocześnie wyższym ryzykiem zdarzeń niepożądanych (40%, w tym 1 przypadek ospy wietrznej i 1 zapalenia wątroby typu A). Profil skuteczności i bezpieczeństwa anakinry w populacji AOSD należy ocenić u większej liczby pacjentów, przy uwzględnieniu ówczesnie dostępnych dowodów zalecono stosowanie anakinry z ostrożnością (kategoria rekomendacji: 3C). <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>
Junge i wsp. 2017 [79]	<u>Cel przeglądu:</u> Podsumowanie informacji dotyczących	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - BIOSIS Preview, Embase, Medline (publikacja od roku 2000 do 2015) -	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 45 publikacji, z czego dane dotyczące anakinry zidentyfikowane zostały w 37 z nich. 18 stanowiły opisy przypadków, 13 – serie przypadków, 5 – retrospektywne badania obserwacyjne i 1 badanie typu

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	stosowania leków biologicznych (anty-IL-1) w AOSD opornym na leczenie. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z AOSD opornym na leczenie.	przeszukiwanie z wykorzystaniem słów kluczowych odnoszących się do analizowanej interwencji (nazwy handlowe oraz pełne nazwy substancji aktywnych zawartych w branych pod uwagę w preparatach oraz ich skróty; interleukina-1, IL-1 wraz z przedrostkami anty, bloker, inhibitor, antagonist) oraz populacji pacjentów z AOSD (pełne wyrażenie oraz skrót nazwy choroby) <u>Kryteria włączenia badań:</u> - opublikowane badania (każdego typu), abstrakty konferencyjne, listy, krótkie raporty. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - niepotwierdzone AOSD, - AOSD o nietypowym przebiegu, - leczenie obejmujące wyłącznie rzadkie powikłania AOSD. <u>Oceniane interwencje:</u> leki biologiczne – anty-IL-1: kanakinumab, rilonacept, anakinra. Efekt leczenia został określony przy użyciu dokładnego testu Fishera. Porównano wskaźniki remisji (pełnej lub częściowej) i braku remisji przy założonym rozkładzie 50% remisji i 50% braku remisji dla braku efektu leczenia.	RCT. <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla anakinry odnoszące się do AOSD.</u> Spośród 134 pacjentów wziętych pod uwagę w analizowanych badaniach (poza retrospektywnymi badaniami obserwacyjnymi) 98 (73%) uzyskało pełną remisję, a 24 (18%) remisję częściową. 12 osób (9%) nie odpowiedziało na leczenie. Obniżenie dawki środków steroidowych możliwe było u 43 chorych (39%), a całkowite zaprzestanie ich stosowania u 32 osób (29%). Wśród pacjentów ujętych w retrospektywnych badaniach obserwacyjnych również znacząca większość wykazywała odpowiedź (całkowitą lub częściową) na leczenie anakinrą. Zmiany dotyczące przyjmowania GKS raportowano w dwóch badaniach. W jednym z nich zaprzestanie ich stosowania możliwe było u 2/15 (13%) chorych, a zredukowanie dawki u 8/15 (53%). W drugim z kolei zmniejszenie dawki leków steroidowych możliwe było u 25/34 chorych (74%). Leczenie anakinrą okazało się skuteczne zarówno w przypadku objawów układowych, jak i stawowych, choć w drugim przypadku uzyskanie poprawy trwało dłużej i ostateczny efekt osiągnąć było po 1-2 latach. W jednym z badań obserwacyjnych po miesiącu stosowania anakinry częstość występowania objawów stawowych zmniejszyła się z 88% do 49% i utrzymywała się na poziomie 40% przez cały okres jego trwania (1 rok). Podsumowując, długoterminowe efekty stosowania anakinry były zróżnicowane, a remisja utrzymywała się po zaprzestaniu leczenia/zmniejszeniu dawki, choć u części pacjentów dochodziło też do nawrotu choroby. Następujące wraz z czasem obniżenie skuteczności leczenia odnotowane zostało u 14% osób w badaniach obserwacyjnych. Stosowanie anakinry w większości przypadków wiązało się jednak ze skuteczną i szybką odpowiedzią na leczenie i pozwalało na obniżenie dawki GKS lub też całkowitego zaprzestania ich stosowania. Zaobserwowane zdarzenia niepożądane obejmowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, infekcje, podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych, łagodną leukopenię oraz miopatię. Z kolei MAS i infekcje (były powodem utraty pacjentów z badania) należały do odnotowanych w badaniach ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ogólny profil bezpieczeństwa był jednak zgodny z oczekiwanym w AOSD. <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>
Ruscitti i wsp. 2017 [80]	<u>Cel przeglądu:</u> Podsumowanie dostępnych danych	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (CENTRAL) i <i>Web of Science</i>	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 19 badań, z czego 18 stanowiły badania obserwacyjne, a 1 – badanie RCT. 11 z nich odnosiło się do zastosowania anakinry (w tym 1 RCT).

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Ocena w skali AMSTAR 2: UMIARKOWANA	dotyczących efektywności leczenia biologicznego stosowanego u pacjentów z AOSD. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z AOSD.	– przeszukiwano dostępną literaturę (publikacja do dnia 1 marca 2017 roku) z wykorzystaniem słów kluczowych odnoszących się do analizowanej interwencji (leki biologiczne, czynnik martwicy nowotworu, anty-TNF, antagonisty/inhibitory TNF, infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, abatacept, tocilizumab, anakinra, białkowy antagonisty receptora IL-1, kanakinumab, rilonacept, rituksimab) oraz populacji pacjentów z AOSD (pełne wyrażenia oraz skrót nazwy choroby wraz z synonimami), - ręczne przeszukanie referencji zidentyfikowanych publikacji. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - typ badania: RCT, <i>quasi</i>-RCT, obserwacyjne badania kohortowe oraz serie przypadków (> 6 pacjentów), - populacja: pacjenci z AOSD, - interwencja: anty-TNF: infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab; anty-IL-1: anakinra, kanakinumab, rilonacept; anty-IL-6: tocilizumab; anty-CD20: rytuksymab; abatacept, - komparator (porównanie): ocena odpowiedzi po minimum 12 tygodniach, - punkty końcowe: remisja lub odpowiedź kliniczna (zdefiniowana w opisie badania) <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak dostępu do pełnego tekstu publikacji. - język inny niż angielski, - abstrakty konferencyjne i badania przedkliniczne. <u>Oceniane interwencje:</u> anty-TNF: infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab; anty-IL-1: anakinra, kanakinumab, rilonacept; anty-IL-6: tocilizumab; anty-CD20: rytuksymab;	<u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla anakinry odnoszące się do anakinry.</u> Częstości osiągania odpowiedzi klinicznej na leczenie anakinrą wahały się od 0,50 (95%CI: 0,24 – 0,76, p=1,00) do 0,97 (95%CI: 0,66 – 1,00, p=0,01). Całkowita remisja choroby była z kolei osiągana z częstością 0,50 (95%CI: 0,24 – 0,76, p=1,00) do 0,96 (95%CI: 0,58 – 1,00, p=0,03). W jedynym branym pod uwagę badaniu typu RCT całkowitą remisję osiągnęło 6/12 (50%) pacjentów. Podsumowując, leki biologiczne (w tym anakinra) pozwoliły na uzyskanie odpowiedzi klinicznej u większości (85%) pacjentów. Podobnie, u znacznego odsetka chorych (66%) możliwe było osiągnięcie remisji. Leki z grupy anty-IL-1 były szczególnie skuteczne wśród osób z oporną postacią AOSD przebiegającą z dominacją objawów układowych, co dotyczyło także stosowania tych preparatów w I linii leczenia. <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		abatacept. Obliczone zostały odsetki pacjentów, u których wystąpiła remisja lub też odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa). Wykonana została także meta-analiza z zastosowaniem modelu efektów losowych (ang. <i>random-effects model</i>), co związane było z heterogenicznością wykorzystywanych wyników badań. Zebrane dane zostały również przeanalizowane za pomocą modelu efektów stałych. Niejednorodność między badaniami oceniono za pomocą testu I^2 oraz statystyki Cochrane Q.	
Hong i wsp. 2014 [85] Ocena w skali AMSAR 2: UMIARKOWANA	<u>Cel przeglądu:</u> Podsumowanie doświadczeń związanych z leczeniem anakinrą pacjentów z AOSD. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z AOSD.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Embase, Cochrane Library (publikacja do 14 sierpnia 2014) przeszukiwane z wykorzystaniem terminów MeSH odnoszących się do analizowanej interwencji (anakinra, białkowy inhibitor receptora IL-1) oraz populacji pacjentów z AOSD (pełne wyrażenia oraz skrót nazwy choroby wraz z synonimami); - ClinicalTrials.gov – przeszukiwano w celu odnalezienia zarejestrowanych, niepublikowanych badań klinicznych. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - potwierdzona diagnoza AOSD (zgodnie z kryteriami Cusha, Yamaguchiego lub Fautrel); - badania (każdego typu) dotyczące skuteczności zastosowania anakinry w AOSD; - badania prospektywne i retrospektywne (kontrolowane lub nie). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak pełnych danych dotyczących: liczby pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie, parametrów	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 8 badań (1 RCT i 7 obserwacyjnych), z których wszystkie dotyczyły anakinry. <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla anakinry odnoszące się do AOSD.</u> W branych pod uwagę badaniach uczestniczyło 134 chorych. Wskaźnik remisji podczas stosowania anakinry (określany podczas ostatniej kontroli) zwiększył się istotnie i, w zależności od badania, wynosił od 50% do 100%. Odsetek pełnej remisji wahał się od 57% do 84%. Całkowity odsetek remisji i odsetek remisji przy stosowaniu anakinry u pacjentów z AOSD wynosiły odpowiednio: 81,66% (95% CI: 69,51%; 89,69%) i 66,75% (95% CI: 59,94%; 75,3%). W porównaniu z grupami kontrolnymi stosowanie anakinry wiązało się z istotnie wyższą szansą remisji AOSD – OR=0,16 (95% CI: 0,06; 0,44, p = 0,0005). Podczas terapii anakinrą, nastąpiło także istotne zmniejszenie dawki GKS (średnia różnica = 21,19) (95% CI: 13,2–29,18, P = 0,0001) od początku przyjmowania anakinry do ostatniej kontroli. Ogólna częstość całkowitego odstawienia GKS wyniosła z kolei 36,9% (95% CI: 24,01%; 51,98%). Także parametry laboratoryjne (ESR, CRP) oraz kliniczne (liczba zajętych stawów) uległy istotnej poprawie, a anakinra była ogólnie dobrze tolerowana. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wahała się od 5,26% do 13,33%, a jej ogólny wskaźnik wynosił 9,54% (95% CI: 5,03% –17,36%). Ogólna częstość występowania wysypki (ang. <i>rash</i>) wyniosła 8,56% (95% CI: 3,60%; 19,03%).

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		laboratoryjnych, dawki GKS lub zdarzeń niepożądanych. <u>Oceniane interwencje: anakinra.</u> Przeprowadzono analizy statystyczne w celu obliczenia ogólnych wskaźników remisji, OR i 95% CI. Wykorzystano modele losowe lub efektów stałych zgodnie z wynikami testu heterogeniczności. Meta-analiza wyników uzyskanych w branych pod uwagę artykułach wykonana została zgodnie z wytycznymi PRISMA.	Podsumowując, anakinra skutecznie łagodzi objawy AOSD, z jednoczesnym zmniejszeniem przyjmowanej dawki kortykosteroidów. Ponadto, opisywana terapia nie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych i była dobrze tolerowana. <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>
Ruscitti i wsp. 2020 [93] Ocena w skali AMSTAR 2: NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> podsumowanie danych dotyczących redukcji dawki GKS i przerwania stosowania GKS dzięki terapii anakinrą w populacji pacjentów z AOSD. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z AOSD.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed poprzez MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (data ostatniego przeszukania: 30.09.2019) – z zastosowaniem słów kluczowych dla analizowanej populacji i interwencji; - przeszukanie ręczne bibliografii zidentyfikowanych publikacji. <u>Kryteria włączenia badań (kryteria musiały być spełnione łącznie):</u> - badania pierwotne przeprowadzone w populacji pacjentów z AOSD; - pacjenci stosujący anakinrę wraz z GKS; - dozwolony w badaniach był brak aktywnego komparatora – uwzględniano badania, w których podawano informacje o stosowaniu GKS przed i w trakcie stosowania anakinry (minimalny okres obserwacji 4 tygodnie); - badania, w których oceniano redukcję dawki stosowanych jednocześnie z anakinrą GKS lub przerwanie terapii GKS; - badania kliniczne, obserwacyjne kohortowe, opisy serii przypadków, w których uczestniczyło co najmniej 6 pacjentów; - badania opublikowane w postaci pełnotekstowej, po angielsku.	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 9 badań dotyczących zastosowania anakinry w populacji pacjentów z AOSD, w tym 1 RCT i 8 obserwacyjnych retrospektywnych. Jakość badania RCT oceniono jako zadowalającą a badań obserwacyjnych jako niską. Ogólnie w zidentyfikowanych badaniach brało udział 417 pacjentów stosujących anakinrę. Wyniki meta-analizy 8 badań wskazują, że stosowanie anakinry wiąże się z istotną statystycznie redukcją dawki GKS (średnia różnica=-22,4 mg/dobę [95% CI: -28,8; -16,1], $p<0,0001$) w ostatnim odnotowanym okresie obserwacji (umiarkowana heterogenność badań). Wyniki meta-anlizy 7 badań wskazują na istotną statystycznie redukcję odseteka pacjentów, którzy zaprzestali stosowania GKS dzięki terapii anakinrą (wskaźnik przerwania terapii GKS=0,35; 95% CI: 0,28; 0,41; $p<0,0001$) (niska heterogenność badań). <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<u>Kryteria wykluczenia:</u> - badania przeprowadzone w populacji innej niż AOSD lub w populacji osób z AOSD, ale nieleczonych anakinrą; - badania przedkliniczne, abstrakty konferencyjne, analizy tych samych pacjentów w starszych publikacjach; - brak danych na temat jednoczesnego stosowania GKS z anakinrą; - publikacje w języku innym niż angielski. Selekcji publikacji i ekstrakcji wyników dokonywało dwóch analityków niezależnie, w przypadku niezgodności zasięgano opinii trzeciego analityka. <u>Oceniane interwencje:</u> - anakinra w skojarzeniu z GKS. Dwóch analityków dokonywało oceny jakości badań za pomocą narzędzia The Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies with No Control Group. Meta-analizę przeprowadzono z zastosowaniem metody efektów losowych, z uwagi na heterogenność badań.	
Zhou i wsp., 2018 [90] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii biologicznej w przypadku AOSD opornego na tradycyjne leczenie. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z AOSD odpornym na opornym na leczenie	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - Library of Congress, PubMed, Web of Science Core Collection (publikacja do marca 2017) – przeszukiwane z wykorzystaniem słów kluczowych odnoszących się do analizowanej terapii (leczenie biologiczne anty-TNF, anty-IL-1, anty-IL-6, anty-IL-18, inhibitor, infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, anakinra, kanakinumab, tocilizumab, abatacept, i rytuksymab) w populacji pacjentów z AOSD opornym na leczenie tradycyjne; - ręczne przeszukiwanie referencji	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 112 publikacji, w tym: 1 RCT porównujące skuteczność anakinry i tradycyjnych leków w terapii AOSD i 111 badań typu nRCT (w tym 34 dotyczące anakinry). <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla anakinry odnoszące się do AOSD.</u> 194 chorych stosowało leki z grupy anty-IL-1 (w tym 184 anakinrę). Spośród nich 127 (65,46%) uzyskało remisję. Dodatkowo, w otwartym badaniu randomizowanym porównującym skuteczność anakinry i DMARDs w opornym na leczenie AOSD wykazano wyższą skuteczność anakinry, choć wyniki te nie były istotne statystycznie. Także tocilizumab był lekiem skutecznym w opornym na leczenie AOSD,

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	tradycyjne.	zidentyfikowanych artykułów. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - artykuły w języku angielskim; - badania (każdego typu) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia biologicznego dla AOSD opornego na leczenie tradycyjne. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - język inny niż angielski, - recenzje, opisy przypadków odnoszące się do terapii konwencjonalnych. <u>Oceniane interwencje:</u> leczenie biologiczne anty-TNF (infiximab, etanercept, adalimumab), anty-IL-1 (anakinra, rilonacept, kanakinumab), anty-IL-6 (tocilizumab), rytuksymab i abatacept.	jednak jego stosowanie wiązało się z podwyższonym ryzykiem MAS. Jednocześnie jednak, zarówno anakinra, jak i tocilizumab mogą prowadzić do szybkiego uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie. Są to również terapie pozwalające na obniżenie dawki/przerwanie stosowania GKS. Z leczeniem anakinrą związane było wystąpieniem 39 zdarzeń niepożądanych. 18 z nich dotyczyło wysypki, 13 – infekcji (z czego najczęstsze były zakażenia dróg moczowych) i 8 zdarzeń innego typu (w tym 1 śmiertelne zdarzenie sercowe). Nie został zaobserwowany żaden przypadek MAS. Tylko w nielicznych badaniach udokumentowane zostało stosowanie anakinry podczas ciąży i karmienia piersią. Podawanie leków biologicznych, takich jak anakinra i infiximab może być jednak korzystne, szczególnie w początkowych fazach choroby, aby zapobiec późniejszym skutkom ubocznym stosowania wysokich dawek DMARDs i GKS. <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>
Homood i wsp., 2014 [94] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> przegląd i analiza danych dotyczących zastosowania leczenia biologicznego w AOSD. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z AOSD.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - przeszukiwanie Medline, PubMed, SCOPUS (publikacja: styczeń 2000 – grudzień 2012) z wykorzystaniem słów kluczowych odnoszących się do analizowanej populacji (choroba Still'a u dorosłych) oraz ocenianej interwencji (leczenie biologiczne, infiximab, etanercept, adalimumab, golimumab, abatacept, rytuksymab, tocilizumab, anakinra i kanakinumab), - ręczne przeszukiwanie listy referencji zidentyfikowanych artykułów. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - język angielski, - badania opublikowane, - artykuły recenzowane. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - abstrakty konferencyjne. <u>Oceniane interwencje:</u> infiximab, etanercept, adalimumab, golimumab, abatacept,	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 78 badań (6 badań retrospektywnych, 10 artykułów przeglądowych, 13 serii przypadków i 48 opisów przypadków, 1 badanie RCT). 1 badanie RCT (opisane w 3 publikacjach) i 15 nRCT dotyczyło anakinry. <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla anakinry odnoszące się do AOSD.</u> W badaniu retrospektywnym (N=28) pacjentów z AOSD opornym na standardowe leczenie (u 50% z nie uzyskano także odpowiedzi na leczenie jednym lub więcej, innym niż anakinra, środkiem biologicznym) wszyscy pacjenci uzyskali szybką i klinicznie istotną odpowiedź (anakinra w monoterapii lub skojarzeniu z metotreksatem; odpowiedź kilka godzin do kilku dni po podaniu leku). 16 chorych (57%) kontynuowało terapię anakinrą (podczas ostatniego okresu obserwacji - średnio 23 miesiące), 12 pacjentów (42%) osiągnęło całkowitą remisję, a 4 (14%) – odpowiedź częściową, z utrzymaniem się objawów dotyczących układu mięśniowo-szkieletowego. 12 pacjentów (43%) przerwało terapię anakinrą - 2 z powodu częściowej odpowiedzi uznanej przez klinicystów za niezadowalającą, 4 - z powodu zaostrzenia AOSD po okresie całkowitej remisji (średni czas remisji - 13,8 miesięcy), 2 z powodu działań niepożądanych (silnie swędząca wysypka skórna w miejscu wstrzyknięcia, pomimo znaczącej odpowiedzi na terapię) i 1 z powodu ciąży (uzyskana wcześniej remisja częściowa). 3 pacjentów (11%) przerwało terapię, ponieważ osiągnęli całkowitą remisję. Anakinra pozwoliła również na obniżenie dawki GKS. Była także dobrze tolerowana, a jedynym zaobserwowanym działaniem niepożądanym była łagodna wysypka w miejscu wstrzyknięcia. Nie zaobserwowano ciężkich infekcji.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		rytuksymab, tocilizumab, anakinra i kanakinumab.	W innym badaniu chorych (N=25) z aktywną AOSD, oporną na GKS (n = 17), DMARD (n = 4) lub inhibitory TNF-α (n = 4), 21 pacjentów (84%) odpowiedziało całkowicie na leczenie, a odpowiedź utrzymywała się do ostatniej wizyty u wszystkich, oprócz 1 chorego. 3 pacjenci (12%) wykazali odpowiedź częściową, pomimo utrzymywania się bólu (n = 2) lub zapalenia stawów i sporadycznej gorączki (n = 1) pod koniec okresu obserwacji. 1 pacjent (4%) z dominacją objawów stawowych nie wykazał odpowiedzi na anakinrę. U 3 chorych wystąpiła ciężka reakcja pokrzywkowa (u 1 pacjenta po 1,5 miesiąca i u 2 - po 3 miesiącach), co było przyczyną zaprzestania leczenia. U 7 chorych (28%) rozwinęły się infekcje (zapalenie zatok i oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych wirusem H1N1, zapalenie żołądka i jelit z gorączką, ropień tkanek miękkich i zakażenia dolnych dróg moczowych u 3 osób), które doprowadziły do przejściowego przerwania leczenia. U 5 pacjentów wystąpiła miejscowa reakcja nadwrażliwości w miejscu wstrzyknięcia. Anakinra została także przerwana u 1 pacjenta z ciężkim zapaleniem oskrzeli. W kolejnym badaniu wśród 15 chorych z AOSD 11 pacjentów osiągnęło szybką i co najmniej 50% poprawę, 9 uzyskało całkowitą odpowiedź, a 2 - odpowiedź częściową na leczenie anakinrą. U 8 pacjentów możliwe było także obniżenie dawki GKS, a u 2 zaprzestanie ich przyjmowania. 4 pacjentów przerwało anakinrę (2 z powodu braku skuteczności i 2 z powodu wysypki skórnej odpowiednio po 1 i 3 miesiącach). W serii przypadków pacjentów (N=8) z AOSD oporną na GKS, DMARD i/lub anty-TNF raportowano szybkie i długotrwałe odpowiedzi na leczenie anakinrą, a ponadto wykazano redukcję dawki stosowanych jednocześnie GKS. Także w opisach przypadków zaobserwowano szybką reakcję na anakinrę u pacjentów z AOSD opornym na DMARD lub inne środki biologiczne. Badanie RCT wykazało wysoką skuteczność anakinry w AOSD opornym na GKS. 22 pacjentów losowo przydzielono do grupy anakinry (n = 12) lub DMARD (n = 10). Terapia trwała przez 24 tygodnie, a głównym punktem końcowym było osiągnięcie remisji choroby. 7/12 pacjentów w grupie anakinry i 5/10 w populacji DMARDs osiągnęło wspomniany punkt końcowy w 8. tygodniu. W 24. tygodniu badania 6 pacjentów w pierwszej i 2 w drugiej z wymienionych grup było w remisji. Różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej. U 3 pacjentów leczonych anakinrą możliwe było przerwanie stosowania GKS, co nie zostało osiągnięte w grupie DMARDs (p = 0,22). W populacji przyjmującej anakinrę więcej pacjentów osiągnęło także znaczącą poprawę w końcowej ocenie zdrowia fizycznego (p = 0,011). Fazę przedłużoną badania ukończyło 17 pacjentów, z których 9 otrzymywało pierwotnie anakinrę, a 8 - DMARDs. Połowa pacjentów zrandomizowanych do DMARDs doświadczyła nawrotu choroby, który był leczony anakinrą w monoterapii lub skojarzeniu z DMARDs (w sumie 14 pacjentów otrzymywało anakinrę). 7/14 chorych osiągnęło remisję w 52. tygodniu badania. Różnice między grupami nie osiągnęły istotności statystycznej, jednak pacjenci w grupie anakinry wykazali bardziej znaczącą odpowiedź na leczenie. W populacji przyjmującej anakinrę odnotowano zdarzenia niepożądane, do których należały zespół ostrej niewydolności oddechowej, zespół ostrej ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej oraz małopłytkowość.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>
Giacomelli i wsp., 2021 [95] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> przegląd literatury dotyczący zastosowania anakinry w AOSD, ocena danych pod kątem skuteczności i profilu bezpieczeństwa. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z AOSD.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - Medline przez PubMed, Web of Science i Cochrane Library (do 30 kwietnia 2019) z wykorzystaniem słów kluczowych odnoszących się do analizowanej populacji (choroba Still'a u dorosłych) oraz ocenianej interwencji (leczenie anakinrą), - ręczne przeszukanie listy referencji zidentyfikowanych artykułów. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - projekt badania: badania randomizowane, obserwacyjne badania kohortowe lub serie przypadków uwzględniające ≥ 6 pacjentów, - populacja: pacjenci z AOSD, - interwencja: anakinra, - porównanie: ocena wskaźnika odpowiedzi po minimum >4 tygodniach (większość badań była jednoramienna), - punkty końcowe: całkowita remisja, efekt oszczędzania kortykosteroidów, długoterminowy wskaźnik retencji, bezpieczeństwo, - badania opublikowane w języku angielskim, - badania opublikowane pełnotekstowe. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - abstrakty konferencyjne, przeglądy, artykuły redakcyjne, opisy przypadków i badania przedkliniczne, - artykuły z niewystarczającymi danymi zgodnie z wybraną strategią PICO. <u>Oceniane interwencje:</u> anakinra.	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 15 badań (1 otwarte badanie RCT, wielośrodkowe z dwiema równoległymi grupami oraz 14 obserwacyjnych jednoramiennych badań retrospektywnych). W badaniu RCT (NordicAOSD05), 22 pacjentów z AOSD opornym na leczenie losowo przydzielono do grupy anakinry ($n = 12$) lub DMARD ($n = 10$). Terapia trwała przez 24 tygodnie, a głównym punktem końcowym było osiągnięcie remisji choroby. W odpowiednio 8. i 24. tygodniu badania 7/12 i 6/12 pacjentów w grupie anakinry oraz 5/10 i 2/10 w populacji DMARDs osiągnęło wspomniany punkt końcowy. W trakcie 28 tygodniowej, otwartej fazy przedłużonej badania, 7/14 pacjentów leczonych anakinrą oraz 2/3 pacjentów leczonych DMARDs utrzymywało remisję. Do 24. tygodnia w obu grupach pacjentów dawki kortykosteroidów były znacznie zmniejszone odpowiednio o 10,8 i 10,5 mg, a 3 pacjentów z grupy anakinry przerwało leczenie kortykosteroidami w porównaniu do żadnego pacjenta w grupie DMARDs. 3 pacjentów doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym pogorszenia AOSD z powodu braku skuteczności, w tym 1 leczony anakinrą i 2 stosujących DMARDs. Ogółem 7/12 pacjentów w grupie anakinry zgłosiło reakcję związaną z miejscem wstrzyknięcia, ale nikt nie wycofał się z badania z tego powodu. W pierwszym badaniu obserwacyjnym retrospektywnym spośród 15 pacjentów z AOSD 11 uzyskało odpowiedź na leczenie, w tym 9 z nich osiągnęło całkowitą remisję. Średnia dzienna dawka kortykosteroidów (prednizon, prednizolon) ($\pm$ SD) przed leczeniem anakinrą wynosiła $26,8 \pm 20,1$ mg, natomiast po leczeniu $8,6 \pm 7,6$ mg, a 2 pacjentów (18%) zaprzestało leczenia kortykosteroidami. 4 pacjentów (26,7%) zgłosiło zdarzenia niepożądane, brak pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi. W drugim badaniu retrospektywnym wśród 28 pacjentów z AOSD opornym na leczenie całkowitą remisję zaobserwowano u 16 (57%) z nich. Średnia dzienna dawka kortykosteroidów (prednizon) ($\pm$ SD) przed leczeniem anakinrą wynosiła $34,4 \pm 21,9$ mg, natomiast po leczeniu $9,7 \pm 7,9$ mg. 2 pacjentów (7,1%) zgłosiło zdarzenia niepożądane, żaden pacjent nie zgłosił poważnych zdarzeń niepożądanych. Kolejne badanie retrospektywne obejmowało 15 pacjentów leczonych anakinrą, spośród których 13 (86,7%) osiągnęło remisję pod koniec badania, a 5 pacjentów (33,3%) zaprzestało leczenia kortykosteroidami. Dodatkowo badacze odnotowali, że forma układowa choroby i brak zapalenia stawów mogą być czynnikiem predykcyjnym dobrej reakcji na anakinrę. W innym badaniu przeprowadzonym na grupie 25 pacjentów leczonych anakinrą wykazano całkowitą remisję u 20 z nich (80%), natomiast mediana dziennej dawki kortykosteroidów (metyloprednizolon) (zakres) przed terapią wynosiła 18 (0-48) mg, a po terapii 0 (0-8) mg, przy czym 12 pacjentów (48%) przerwało leczenie kortykosteroidami. Zdarzenia niepożądane zgłosiło 12 pacjentów (48%), a poważne zdarzenia niepożądane 3 pacjentów (12%). W następnym badaniu w grupie 16 pacjentów leczonych anakinrą całkowitą remisję zaobserwowano u 14 z nich (87%), natomiast średnia dzienna dawka kortykosteroidów (prednizon) ($\pm$ SD) przed

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			terapię wynosiła 22,34±18,40 mg, a po terapii 2,50±2,89 mg, przy czym 7 pacjentów (43%) przerwało leczenie kortykosteroidami. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 4 pacjentów (25%), a żadnego z nich nie było poważne. Odpowiedź na anakinrę była natychmiast obserwowana, w ciągu pierwszych dni od rozpoczęcia terapii. W innym badaniu wśród 140 pacjentów leczonych anakinrą 114 (81,5%) z nich uzyskało całkowitą remisję. Średnia dzienna dawka kortykosteroidów (prednizon) ($\pm$ SD) przed leczeniem anakinrą wynosiła 77,6±86,3 mg, natomiast po leczeniu 3,4±4,8 mg, a 43 pacjentów (44%) zaprzestało leczenia kortykosteroidami. 44 pacjentów (31,4%) zgłosiło zdarzenia niepożądane, a 3 pacjentów (2,1%) poważne zdarzenia niepożądane. Kolejne badanie wykazało całkowitą remisję w całej badanej populacji leczonej anakinrą (N=11). Średnia dzienna dawka kortykosteroidów (prednizon) ($\pm$ SD) przed leczeniem anakinrą wynosiła 30,45±21,35 mg, natomiast po leczeniu 1,81±2,26 mg, a 5 pacjentów (55%) zaprzestało leczenia kortykosteroidami. Jedynie 1 pacjent zgłosił zdarzenia niepożądane. Następne badanie wykazało całkowitą remisję u 5 pacjentów (83%) z grupy 6 leczonych anakinrą, a 1 uczestnik badania (16,7%) zgłosił działania niepożądane. Inne badanie wykazało całkowitą remisję w grupie wszystkich 10 pacjentów leczonych anakinrą, przy braku poważnych zdarzeń niepożądanych. W kolejnym badaniu 19 pacjentów z grupy 35 uzyskało całkowitą remisję (54%), a poważne zdarzenia niepożądane zgłosiło 3 uczestników (8,6%). W innym badaniu całkowitą remisję uzyskało 61/78 pacjentów (78%), a 4 (5,1%) zgłosiło poważne zdarzenia niepożądane. Następne badanie wykazało całkowitą remisję u 26/35 pacjentów (74%). Inne retrospektywne badanie 41 pacjentów wykazało, że średnia dzienna mediana dawki kortykosteroidów (prednizon) ($\pm$ zakres) przed leczeniem anakinrą wynosiła 20 (11,3–47,5) mg, natomiast po leczeniu 5 (0–10) mg. 15 pacjentów (36,6%) zgłosiło działania niepożądane, a 3 (7,3%) poważne działania niepożądane. Zaobserwowano także szybką kliniczną odpowiedź na lek. Ostatnie badanie przeprowadzone wśród 141 pacjentów leczonych anakinrą oceniało odsetek pacjentów pozostających na terapii (DRR) i wykazało, że 44,6% i 30,5% DRR w odpowiednio 60- i 120-miesięcznej ocenie. Po wykluczeniu pacjentów, którzy zaprzestali terapii z powodu długotrwałej remisji, odsetki te wynosiły odpowiednio 55,2% oraz 39,5%. W omówionych badaniach obserwacyjnych, zdarzenia niepożądane zgłoszono u 91 z 296 pacjentów (30,74%), a poważne zdarzenia niepożądane u 17 z 419 (4,05%). Większość zdarzeń niepożądanych stanowiły reakcje związane z iniekcją (54 pacjentów) i uogólnione wysypki (13 pacjentów). Pozostałe zdarzenia niepożądane to głównie infekcje (N=20), poważne infekcje (N=10) takie jak zapalenie płuc (N=7), zapalenia kości i szpiku paliczka (N=1), półpasiec (N=1), ropień pośladkowy (N=1). 3 pacjentów rozwinęło ciężką reakcję pokrzywkową po pierwszych miesiącach leczenia (1 pacjent po 1,5 miesiącu, 2 innych po 3 miesiącach). Wśród badań monitorujących ciężkie zdarzenia niepożądane, odnotowano 4 przypadki śmiertelne. Podsumowując, niniejsze badania sugerują skuteczność anakinry w leczeniu pacjentów z AOSD. Pacjenci wykazywali dobrą odpowiedź kliniczną na anakinrę, a wyniki te były związane z korzystnym profilem bezpieczeństwa leku. Większość pacjentów leczonych anakinrą może osiągnąć całkowitą remisję, także w przypadku stosowania analizowanej interwencji w monoterapii. Stosowanie anakinry wiąże się z ważnym efektem oszczędzania kortykosteroidów; duży odsetek pacjentów może zaprzestać terapii kortykosteroidami, zmniejszając tym samym ich przewidywalne

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			długoterminowe skutki uboczne bez ryzyka wystąpienia nowych zaostrzeń choroby. <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>
Przeglądy systematyczne - uMIZS i AOSD			
Kallioliass i Liossis, 2008 [75] Ocena w skali AMSTAR2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Podsumowanie doświadczeń związanych z leczeniem anakinrą pacjentów z chorobami reumatycznymi. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z chorobami reumatycznymi (w tym uMIZS i AOSD).	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - Medline – poszukiwano badań dotyczących zastosowania anakinry (interwencji analizowanej) w populacji pacjentów z chorobami reumatycznymi (w tym uMIZS i AOSD). <u>Kryteria włączenia badań:</u> - opublikowane badania (każdego typu), abstrakty konferencyjne. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano <u>Oceniane interwencje:</u> anakinra.	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 13 badań (1 RCT, 12 nRCT) w populacji pacjentów z uMIZS oraz 14 badań w populacji pacjentów z AOSD (wszystkie dotyczyły anakinry). <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla anakinry odnoszące się do uMIZS oraz AOSD.</u> Wśród pacjentów z uMIZS (N=125) biorących udział we wszystkich analizowanych badaniach, większość całkowicie lub częściowo odpowiedziała na leczenie anakinrą, nawet jeżeli wcześniej nie była u nich skuteczna terapia anty-TNF. W 1 badaniu wszyscy z 14 chorych uzyskali odpowiedź całkowitą obejmującą objawy systemowe, 10 osób uzyskało odpowiedź całkowitą, a 4 częściową w zakresie objawów stawowych. W 1 badaniu wszyscy chorzy (N=4) osiągnęli poziom odpowiedzi ACRPedi30. 4 pacjentów (N=9) uwzględnionych w badaniu nRCT nie odpowiedziało na monoterapię anakinrą, jednak całość grupy badawczej uzyskała znaczący stopień odpowiedzi po skojarzeniu tego leku z antagonistą TNF. W 2 badaniach nastąpiła odpowiedź na leczenie obejmująca objawy systemowe, ale nie stawowe. U 1 chorego wystąpiło MAS. Wśród chorych z AOSD (N=48) większość uzyskała całkowitą odpowiedź na leczenie anakinrą, nawet jeżeli wcześniej nie była u nich skuteczna terapia anty-TNF. W 1 badaniu u chorego wystąpiła trombocytopenia związana z terapią anakinrą. Ponadto, chora, której opis przypadku wzięty został pod uwagę, zmarła nagle, z powodu zdarzenia sercowego. W 1 badaniu 2 osoby zaprzęstały terapii anakinrą z powodu zdarzeń niepożądanych. Podsumowując, w większości przypadków zarówno wśród dorosłych, jak i populacji pediatrycznej, terapia anakinrą prowadziła do uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie. Dotyczyło to także chorych, u których terapia preparatami z grupy antagonistów TNF nie była wcześniej skuteczna. Zdarzenia niepożądane występowały relatywnie rzadko i jedynie w dwóch przypadkach były przyczyną przerwania udziału w badaniu. Skuteczność anakinry w AOSD i uMIZS, jak również korzyści z zastosowania jej na wczesnych etapach leczenia podkreślone zostały także w opinii eksperta uzyskanej przez autorów opracowania. <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Moltó i Olive 2010 [77] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Przegląd danych dotyczący zastosowania anakinry w populacji pacjentów z różnymi schorzeniami o podłożu autozapalnym i zapalnym. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z różnymi schorzeniami o podłożu autozapalnym i zapalnym (w tym uMIZS i AOSD).	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed (publikacja pomiędzy styczniem 1985 a grudniem 2008 roku) – przeszukiwanie z zastosowaniem deskryptorów odnoszących się do analizowanych interwencji (IL-1, anakinra) i populacji pacjentów z chorobami autozapalnymi i zapalnymi (w tym uMIZS i AOSD); <u>Kryteria włączenia badań:</u> nie podano. <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano. <u>Oceniane interwencje:</u> anakinra.	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 5 badań (RCT i nRCT) dotyczących zastosowania anakinry w populacji pacjentów z uMIZS i AOSD. <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla anakinry odnoszące się do uMIZS i AOSD.</u> W jednym badaniu obejmującym populację chorych z uMIZS zaobserwowana została istotna odpowiedź na leczenie anakinrą występująca u 7 na 9 badanych, u których utrzymała się następnie kliniczna remisja choroby. W badaniu prospektywnym dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania anakinry wśród pacjentów z AOSD i uMIZS (N=35) znaczna część populacji pediatrycznej i większość dorosłych wykazała szybką i trwałą odpowiedź na leczenie w czasie 24 miesięcy terapii. Potwierdziło to wcześniej opublikowane dane i dostarczyło dodatkowych dowodów na kluczową rolę IL-1 w przebiegu obu omawianych schorzeń. Skuteczne działanie anakinry udokumentowane zostało także wśród chorych, u których brak było odpowiedzi na inne strategie leczenia. W niektórych przypadkach możliwe było uzyskanie całkowitej remisji choroby. <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>
Colafrancesco i wsp., 2019 [91] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> opracowanie zaleceń dotyczących stosowania inhibitorów interleukiny (IL) -1 w leczeniu pacjentów z AOSD. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z AOSD i uMIZS.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - przeszukiwanie Medline (Pubmed), EMBASE i BIOSIS (publikacja do 20 kwietnia 2018 r.) z wykorzystaniem terminów MeSH lub Emtree odnoszących się do analizowanej populacji (pacjenci z AOSD i uMIZS) oraz ocenianej interwencji (leczenie preparatami anty-IL-1; pełne nazwy oraz skróty substancji aktywnych oraz nazwy handlowe leków), - ręczne wyszukiwanie doniesień z kongresów Europejskiej Ligi Przeciw Reumatyzmowi (EULAR) i <i>American College of Rheumatology</i> (ACR) z lat 2016 i 2017, - ręczne przeszukiwanie listy referencji zidentyfikowanych artykułów. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania spełniające założone kryteria	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 27 badań (1 RCT, 1 analizę <i>post-hoc</i> zbiorczych wyników badań, 1 prospektywne badanie otwarte, 5 badań opartych na ankietach ogólnokrajowych, 17 obserwacji retrospektywnych lub serii przypadków, 1 meta-analizę i 1 przegląd systematyczny), w tym 24 dotyczące anakinry oraz 70 opisów przypadków (60 dotyczyło głównie anakinry; 7 kanakinumabu i 3 rilonaceptu). Przeprowadzono także panel ekspertów, który odbył się zgodnie z procesem Delphi. <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono głównie wyniki dla anakinry odnoszące się do AOSD i uMIZS.</u> Terapie skierowane przeciwko IL-1 (anakinra, kanakinumab i rilonacept) okazały się skuteczne u pacjentów z chorobą oporną na konwencjonalne leczenie. Skuteczność tej strategii leczenia wahała się od 50 do 100% (mediana 83,3%); wskaźnik remisji wynosił od 22,2 do 100% (mediana 70%), a odsetek niepowodzeń leczenia - od 0 do 50% (mediana 16,7%). Jeden z najniższych wskaźników remisji (22,2%) odnotowano w badaniu, w którym ten punkt końcowy zdefiniowano wyłącznie na podstawie objawów stawowych (tj. 100% poprawy na podstawie kryteriów ACR), podczas gdy najwyższe wskaźniki (80–100%) zgłoszono w badaniach, w których nie podano definicji remisji. W

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		schematu PICO; - ocena wyników skuteczności - kontrolowane badania kliniczne, badania kohortowe lub serie przypadków; - profil bezpieczeństwa – kontrolowane badania kliniczne, badania kohortowe serie lub opisy przypadków. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano. <u>Oceniane interwencje:</u> inhibitory IL-1 (anakinra, rilonacept, kanakinumab).	badaniach wymagających całkowitego wyleczenia objawów ogólnoustrojowych i stawowych, a także normalizacji markerów stanu zapalnego, wskaźnik remisji wynosił od 14,2 do 70%. Jednocześnie jednak, w części badań, podczas leczenia anakinrą odnotowano znaczne zmniejszenie odsetka pacjentów z zapaleniem stawów. W niektórych przypadkach nie udało się jednak uzyskać pełnej remisji objawów stawowych pomimo tego, że uzyskano szybka i trwałą poprawę ogólnoustrojowych objawy AOSD, takich jak gorączka i wysypka. U większości pacjentów możliwe było znaczne zmniejszenie dawki jednocześnie stosowanych GKS. Ponadto, odstawienie tych leków uzyskano u 17–48% chorych. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi podczas leczenia anty-IL-1 były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które występowały u 10 do 66,6% pacjentów otrzymujących anakinrę. Największe retrospektywne badanie obserwacyjne wykazało 20% częstość występowania wyżej wspomnianych reakcji. Podczas leczenia anakinrą lub kanakinumabem zgłaszano również rozproszone reakcje skórne, takie jak wysypka, pokrzywka i, w niektórych przypadkach, egzema. Inne częste zdarzenia niepożądane obejmowały infekcje i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Łagodne infekcje, najczęściej dróg oddechowych, były na ogół częstsze niż infekcje ciężkie. Pod względem ryzyka zakażenia leczenie środkami anty-IL-1 charakteryzowało się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszano rzadko i należały do nich głównie poważne infekcje. Występowały one z częstością od 1,4 do 6,6% u pacjentów leczonych anakinrą i 6,4% u pacjentów leczonych kanakinumabem. W szczególności odnotowano infekcje prątkami, wirusowe (wirus cytomegalii, ospy wietrznej i półpaśca) oraz zapalenie płuc. Anakinra wiązała się również z okazjonalnymi przypadkami ciężkiej hepatotoksyczności, ustępującej po odstawieniu leku. Zgłaszano przypadki MAS, ponieważ jednak jest to częste powikłanie AOSD, nie można z całą pewnością określić tych zdarzeń jako związanych z zastosowanym leczeniem. Pomimo ograniczonych danych anakinra okazała się stosunkowo bezpieczna podczas ciąży, a większość dzieci rodziła się zdrowa. 1 kobieta z aktywną chorobą podczas 2 ciąży doświadczyła 2 poronień, pierwszego podczas leczenia anakinrą, a drugiego w trakcie przyjmowania kanakinumabu. 1 przypadek jednostronnej agenezji nerek odnotowano również u niemowlęcia narażonego na anakinrę podczas ciąży. Dzieci ojców przyjmujących anakinrę rodziły się zdrowe, bez wad wrodzonych ani powikłań. Wczesne rozpoczęcie leczenia anty-IL-1 wiązało się z lepszą odpowiedzią, może być to zatem strategia korzystna w przypadku leczenia pierwszego rzutu, a także w późniejszych liniach leczenia (do szóstej linii leczenia biologicznego). W procesie Delphi osiągnięto wysoki konsensus w uznaniu AOSD i SJIA za tę samą chorobę. Zastosowanie terapii anty-IL-1 u pacjentów opornych na leczenie uznano za leczenie bezpieczne i skuteczne zarówno jako pierwsza, jak i kolejna linia leczenia biologicznego, szczególnie u pacjentów z przewagą objawów ogólnoustrojowych.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>
Vastert i wsp., 2019 [92] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Omówienie dowodów świadczących o tym że uMIZS i AOSD to warianty tego samego schorzenia, ocena skuteczności i bezpieczeństwa anakinry w chorobie Still'a. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z AOSD i uMIZS.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - EMBASE, MEDLINE (data ostatniego przeszukania: 13.03.2019) z zastosowaniem słów kluczowych dla populacji i interwencji. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania pierwotne dotyczące zastosowania anakinry w chorobie Still'a (uMIZS i AOSD), w których brało udział minimum 5 pacjentów. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano. <u>Oceniane interwencje:</u> - anakira.	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 27 badań dotyczących zastosowania anakinry w leczeniu choroby Still'a (3 dotyczyły zarówno uMIZS jak i AOSD), w tym: - 15 w populacji pacjentów z uMIZS (2 RCT, 6 prospektywnych bez grupy kontrolnej, 7 retrospektywnych bez grupy kontrolnej), - 15 w populacji pacjentów z AOSD (1 RCT, 3 prospektywne bez grupy kontrolnej, 11 retrospektywnych bez grupy kontrolnej). W większości badań pacjenci stosowali wcześniej inne terapie, w tym GKS, MTX lub inne DMARDs. W badaniach stosowano różnicowe definicje odpowiedzi na leczenie. W populacji pediatrycznej najczęściej raportowano klinicznie nieaktywną chorobę, definiowaną jako brak aktywnego zapalenia stawów, brak objawów układowych, brak zapalenia błony naczyniowej oka, prawidłowy ESR (≤ 20 mm/godz.) i brak aktywności choroby w ocenie lekarza. Alternatywnie stosowano kryteria ACRPedi (ACRPedi 50). W przypadku populacji dorosłych odpowiedź na leczenie oceniano najczęściej przy zastosowaniu kryteriów ACR dla reumatoidalnego zapalenia stawów lub definiowano jako całkowite lub częściowe ustąpienie jakichkolwiek objawów stanu zapalnego lub utrzymywanie się jedynie jednego lub dwóch objawów. Z uwagi na różne definicje odpowiedzi na leczenie, różnice w dotychczasowym przebiegu choroby jak i stosowanych jednocześnie leków a także heterogenność badań pod względem metodyki jak i charakterystyki wyjściowej pacjentów, odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie był zróżnicowany w poszczególnych badaniach. Istotną klinicznie odpowiedź na leczenie anakinrą (tj. ACRPedi 50 lub klinicznie nieaktywną chorobę), osiągnęło w zależności od badania od 23-88% chorych z uMIZS (łącznie w badaniach uczestniczyło 446 pacjentów z uMIZS). W przypadku AOSD, w zależności od badania 50-100% chorych uzyskało odpowiedź na leczenie (łącznie w badaniach uczestniczyło ok. 444 pacjentów z AOSD). Pierwotną oporność na terapię anakinrą odnotowano jedynie w pojedynczych przypadkach. W oparciu o uzyskane wyniki można stwierdzić, że terapia anakinrą wiąże się ze znaczną, szybką i trwałą odpowiedzią na leczenie u znacznego odsetka pacjentów z chorobą Still'a niezależnie od wieku.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			Stosowanie anakinry może przyczyniać się do redukcji lub nawet całkowitego odstawienia GKS. W 8 badaniach w populacji pacjentów z uMIZS zredukowano dawkę GKS u 29-67% pacjentów, a całkowicie wstrzymano ich stosowanie u 5-71% chorych. W populacji z osób z AOSD redukcja lub zaprzestanie stosowania GKS było możliwe u większości pacjentów z 8/9 badań; a w pozostałym 1 badaniu – u 33%. W badaniu Laskari i wsp. w populacji łącznej pacjentów z uMIZS i AOSD, 55% chorych mogło odstawić GKS, a mediana dziennej dawki GKS obniżyła się z 22,5 do 8,75 mg/dobę. W badaniu, w którym anakinrę stosowano jedynie po niepowodzeniu NLPZ w populacji pediatrycznej, po roku 65% chorych uzyskało klinicznie nieaktywną chorobę jedynie na monoterapii anakinrą. Profil bezpieczeństwa anakinry jest dobrze poznany, na podstawie badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, CAPS, sepsą jak i chorobą Stilla. Analiza badań nie wykazała żadnych nowych niepokojących sygnałów związanych z bezpieczeństwem. Do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych należą reakcje w miejscu podania, w większości przypadków łagodne lub umiarkowane. Reakcje takie pojawiają się zazwyczaj w ciągu pierwszych 2 tygodni terapii i zanikają po 4-6 tygodniach leczenia. Stosowanie anakinry wiąże się z wystąpieniem zdarzeń wątrobowych, które występują częściej u pacjentów z czynnikami predysponującymi, np. wyjściowo wysokim poziomem enzymów wątrobowych. W czasie stosowania anakinry notowano przypadki MAS; przy czym związek ze stosowaniem analizowanej interwencji a wystąpieniem MAS nie jest dobrze poznany, ponieważ tego typu zdarzenia występują w populacji pacjentów z chorobą Stilla; raportowano przypadki, w których z powodzeniem stosowano anakinrę w leczeniu MAS. <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>
Opisy przypadków z przeglądem literatury – uMIZS i AOSD			
Aguiar i wsp., 2015 [98] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Przegląd danych dotyczących stosowania anakinry w chorobach reumatycznych (w tym AOSD i uMIZS) i ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznych. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u>	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed - przeszukiwanie z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do analizowanej interwencji (anakinra, anty-IL-1, antagonistą receptora IL-1) i populacji pacjentów (alergia, reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość); - ręczne przeszukiwanie referencji zidentyfikowanych artykułów. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - brak danych.	Opis przypadku dotyczył pacjenta w wieku lat 2, ze zdiagnozowanym uMIZS, leczonego anakinrą (przerwana z powodu zabiegu operacyjnego, terapia rozpoczęta ponownie 10 dni po zabiegu), u którego doszło do reakcji anafilaktycznej. Po potwierdzeniu alergii na anakinrę, podawano kanakinumab mający analogiczny efekt anty-IL-1, ale nie powodujący reakcji alergicznej (wiąże inne receptory niż anakinra). W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 6 badań dotyczących reakcji alergicznych występujących podczas stosowania anakinry (w tym 2 obejmujące pacjentów z uMIZS i 1 – AOSD). <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla anakinry odnoszące się do uMIZS i AOSD.</u>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	Pacjenci z chorobami reumatycznymi (w tym AOSD i uMIZS).	<u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych. <u>Oceniane interwencje:</u> anakinra.	W badaniach dotyczących uMIZS anakinra podawana była przez okres 1 tygodnia oraz 12 miesięcy. W pierwszym przypadku po przerwaniu leczenia anakinrą ze względu na infekcję i późniejszym powrocie do terapii wystąpiła nadwrażliwość i związana z nią ciężka reakcja alergiczna. Chory ten przeszedł jednak z powodzeniem proces odczulenia na anakinrę. W drugim badaniu z kolei, u pacjenta doszło do reakcji anafilaktycznej. W AOSD natomiast okres leczenia wynosił 3 miesiące, a reakcja alergiczna miała postać wysypki świądowej. Nie stanowiła ona jednak powodu przerwania terapii anakinrą. Reumatolodzy powinni być świadomi, iż przerwanie leczenia anakinrą może wiązać się z ryzykiem późniejszego wystąpienia reakcji anafilaktycznej. Pacjentów należy zatem monitorować pod kątem objawów klinicznych nadwrażliwości oraz przetrwałej eozynofilii obwodowej. <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>
Opisy przypadków z przeglądem literatury – AOSD			
Kötter i wsp., 2007 [99] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Analiza objawów klinicznych i wyników leczenia u pacjentów z MAS w AOSD i porównanie ich z danymi dostępnymi w literaturze. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z AOSD opornym na tradycyjną terapię.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed (publikacja od roku 1965 do 2006) - przeszukiwanie z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do analizowanej interwencji (anakinra, anty-IL-1, antagonisty receptora IL-1, IL-1) i populacji pacjentów z AOSD opornym na tradycyjną terapię, jak również wybranej metody oceny stopnia remisji choroby (poziom cytokin). <u>Kryteria włączenia badań:</u> - brak danych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak danych. <u>Oceniane interwencje:</u> anakinra.	4 pacjentów z AOSD - 2 z ostrymi objawami przewlekłej postaci choroby i 2 z chorobą epizodyczną - leczono prednizolonem i metotreksatem. Jeden z nich przyjmował także leki immunosupresyjne (w tym etanercept i infliximab). Jeden pacjent miał objawy zagrażające życiu (toksyczne ostre rozdęcie okrężnicy, zapalenie płuc, rozsiąta koagulacja wewnątrznaczyniowa) pomimo wysokiej dawki prednizolonu. U wszystkich rozpoczęto leczenie anakinrą. Pacjenci z przewlekłym AOSD szybko zareagowali na terapię (1-3 dni). Możliwe było także obniżenie dawek GKS oraz unormowanie poziomów ESR, CRP, leukocytów, ferrytyny i enzymów wątrobowych. U pacjentów z aktywną chorobą pomiar cytokin w surowicy ujawnił umiarkowanie podwyższony poziom IL-1 i znacząco - IL-18, które unormowały się po zastosowaniu anakinry. W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 7 badań dotyczących stosowania anakinry u pacjentów z AOSD opornym na tradycyjną terapię, gdzie ocena remisji choroby dokonywana była w oparciu o poziom cytokin. <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla anakinry odnoszące się do AOSD.</u> Czas odpowiedzi na leczenie w branych pod uwagę badaniach wynosił od 24 godzin do 4 tygodni i została ona odnotowana u 16 z 17 pacjentów (dla 1 brak było danych). U 1 z pacjentów po 4 tygodniach leczenia możliwe było odstawienie GKS. U 1 pacjentki w trakcie leczenia anakinrą wystąpiło MAS. Podsumowując, anakinra była skuteczna w AOSD opornym na tradycyjne leczenie, włącznie z

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			przypadkami o przebiegu zagrażającym życiu. Ponadto, poziomy IL-18 w surowicy krwi, dodatkowo do CRP, ESR, enzymów wątrobowych, ferrytyny i leukocytów, mogą być pomocne zarówno w ocenie aktywności choroby jak i odpowiedzi na leczenie. <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>
Lenert i wsp., 2016 [100]-[101] Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA	<u>Cel przeglądu:</u> Określenie skuteczności anakinry (ocena stopnia remisji na podstawie poziomu cytokin) w leczeniu pacjentów z MAS w AOSD opornym na standardowe leczenie i przegląd aktualnej literatury dotyczącej stosowania anakinry w tym wskazaniu. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z AOSD.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed (publikacja do czerwca 2014) - przeszukiwane z wykorzystaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji pacjentów z MAS w AOSD; - kontakt z autorami korespondencyjnymi w celu uzyskania dodatkowych, brakujących danych, jeśli było to możliwe. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - publikacje w języku angielskim, francuskim lub japońskim. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - populacja pediatryczna (<18 lat), - przypadki niespełniające kryteriów AOSD według Yamaguchiego lub Fautrela, - przypadki bez cytologicznego potwierdzenia hemofagocytozy lub niespełniające opublikowanych kryteriów MAS w układowej chorobie autoimmunologicznej - publikacje, w których brak było szczegółowych danych. <u>Oceniane interwencje:</u> GKS, cyklosporyna, immunoglobulina, metotreksat, cyklofosfamid, anakinra, anty-TNF.	Analizowana w badaniu seria przypadków obejmowała 7 pacjentów z MAS w AOSD, z 4 przypadkami jednocześnie wykazującymi objawy MAS i AOSD. W momencie wystąpienia MAS u wszystkich pacjentów AOSD było aktywne. Oprócz ogólnoustrojowych GKS pacjenci otrzymywali anakinrę w monoterapii (N=5) lub skojarzeniu z cyklosporyną (N=3). W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 30 badań dotyczących MAS u pacjentów z AOSD. Obejmowały one 48 pacjentów z czego 1 (2%) przyjmował anakinrę. <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla anakinry odnoszące się do AOSD.</u> W grupie serii przypadków więcej pacjentów miało niewydolność nerek ($p=0,001$), wyższy poziom rozpuszczalnego receptora IL-2 ($p=0,01$) i niższy ESR ($p=0,02$) w porównaniu z kohortą z literatury. Wszyscy pacjenci z serii przypadków przeżyli z lepszym wynikiem niż grupa z literatury. Wyniki leczenia w grupie serii przypadków były bardzo korzystne, przy 100% przeżyciu w okresie obserwacji. Oprócz ogólnoustrojowych GKS, pacjenci otrzymywali terapię indukcyjną z anakinrą (71%) i cyklosporyną (43%). W kohorcie literaturowej jedynie jeden chory był leczony anakinrą w skojarzeniu z GKS i cyklosporyną. Terapia ta także była skuteczna. Podsumowując analiza serii przypadków oraz grupy literaturowej sugeruje, że szybkie rozpoznanie MAS i wdrożenie leczenia z wczesnym zastosowaniem anakinry, GKS ogólnoustrojowych i cyklosporyny jako potrójnego schematu terapii może stanowić skuteczną strategię leczenia. <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>
Inne opracowania wtórne - AOSD			
NHS England, 2018 [97] Ocena w skali AMSTAR 2:	<u>Cel przeglądu:</u> Podsumowanie wyników badań dotyczących stosowania anakinry i	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - przeszukanie dostępnej literatury z zastosowaniem zasad schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe).	W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 5 badań (4 retrospektywne opisy serii przypadków i 1 RCT porównujące anakinrę i DMARDs). <u>Ze względu na cel Analizy klinicznej, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla anakinry odnoszące się do AOSD.</u>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
KRYTYCZNIE NISKA	tocilizumabu jako III linii leczenia u pacjentów z AOSD po niepowodzeniu terapii metotreksatem i kortykosteroidami. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> Pacjenci z AOSD, opornym na terapię metotreksatem i kortykosteroidami.	<u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania spełniające założone kryteria schematu PICO (populacja - pacjenci z AOSD opornym na terapię II linii) <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano <u>Oceniane interwencje:</u> anakinra i tocilizumab.	Głównymi miernikami odpowiedzi na leczenie były ustąpienie zaostrzeń choroby, zmniejszenie dawki GKS i remisja kliniczna (zdefiniowana jako brak/zmniejszenie gorączki, objawów stawowych i limfadenopatii wraz z normalizacją lub poprawą markerów biochemicznych). Ponadto, w dwóch pracach brano pod uwagę ogólną ocenę stanu zdrowia przez lekarza i oceniano jakość życia. W większości wypadków anakinra okazała się być skuteczniejsza wobec objawów układowych, niż stawowych. W dwóch badaniach odnotowano także istotne statystycznie obniżenie poziomu ESR (OB.) i CRP, a w jednym z nich także liczby obrzękniętych i bolesnych stawów. W 3 badaniach, stosowanie anakinry pozwalało także na statystycznie istotne obniżenie dawki GKS (przy terapii skojarzonej z DMARDs). Zdarzenia niepożądane były zróżnicowane w poszczególnych badaniach i obejmowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia (łagodne do ciężkich, niektóre były powodem przerwania leczenia), wysypkę (w 2 przypadkach doprowadziła do przerwania leczenia) oraz infekcje (dróg moczowych, zapalenie płuc, półpasiec, zapalenie oskrzeli, wątroby oraz hepatotoksyczność). <u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące anakinry i spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy klinicznej.</u>

14.8. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) jak również przeszukania innych baz danych (TripDatabase, Cochrane Library) odnaleziono łącznie 3 badania nieopublikowane, opisane w 4 referencjach [102], [103]-[104], [105], dotyczące zastosowania anakinry w terapii uMIZS lub AOSD. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Kineret® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 121. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania anakinry u pacjentów z uMIZS i AOSD.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Oczekiwana wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia / zakończenia badania
[102]	<u>Identyfikator badania:</u> 2005-004008-36 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> <i>Efficacy and safety of treatment with Anakinra in patients with CINCA/MUCKLE-WELLS syndrome and systemic juvenile idiopathic arthritis</i> <u>Sponsor badania:</u> Istituto Giannina Gaslini	nRCT, II fazy, prawdopodobnie jednoramienne, jednośrodkowe <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 24 miesiące. <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - odpowiedź na leczenie definiowana jako 70% redukcja objawów choroby.	Zakończone	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pacjenci z zespołem CINCA (wielonarządowej reakcji zapalnej o początku w okresie noworodkowym), zespołem Muckle'a-Wellsa i uMIZS (z aktywną chorobą) <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF- α , aktywna infekcja, stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu wcześniejszych 6 tygodni.	20 pacjentów	anakinra (produkt leczniczy Kineret®)	Brak danych (data rejestracji badania: styczeń 2012)
[103]- [104]*	<u>Identyfikator badania:</u> NCT03932344 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> <i>A Non-interventional, Post-authorization Safety Study (PASS) to Evaluate Long-term Safety of Anakinra (Kineret®) in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.</i> <u>Sponsor badania:</u> Swedish Orphan Biovitrum	Obserwacyjne, retrospektywne, pacjenci zarejestrowani w bazie Pharmachild JIA registry <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> pacjenci leczeni do 30 września 2018 roku. <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - ocena profilu bezpieczeństwa, - ocena czasu trwania terapii anakinrą w rzeczywistej praktyce klinicznej, - ocena przyczyn przerwania terapii anakinrą.	Zakończone.	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pacjenci z uMIZS zarejestrowani w bazie danych, leczeni anakinrą. <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - brak specyficznych kryteriów wykluczenia.	306 pacjentów	anakinra (produkt leczniczy Kineret®)	Kwiecień 2019 – sierpień 2019.
[105]	<u>Identyfikator badania:</u> 2015-004393-16. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> <i>Biomarker-guided treatment-and-stop-</i>	Badanie otwarte, jednoramienne <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 2 lata. <u>Najważniejsze oceniane punkty</u>	W toku.	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - dzieci i młodzież z Umizg (w wieku od 8 miesięcy do 16 lat); - terapia anakinrą w ramach pierwszej linii leczenia z początkową odpowiedzią na anakinrę;	55 pacjentów	anakinra (produkt leczniczy Kineret®)	Data rozpoczęcia - lipiec 2016

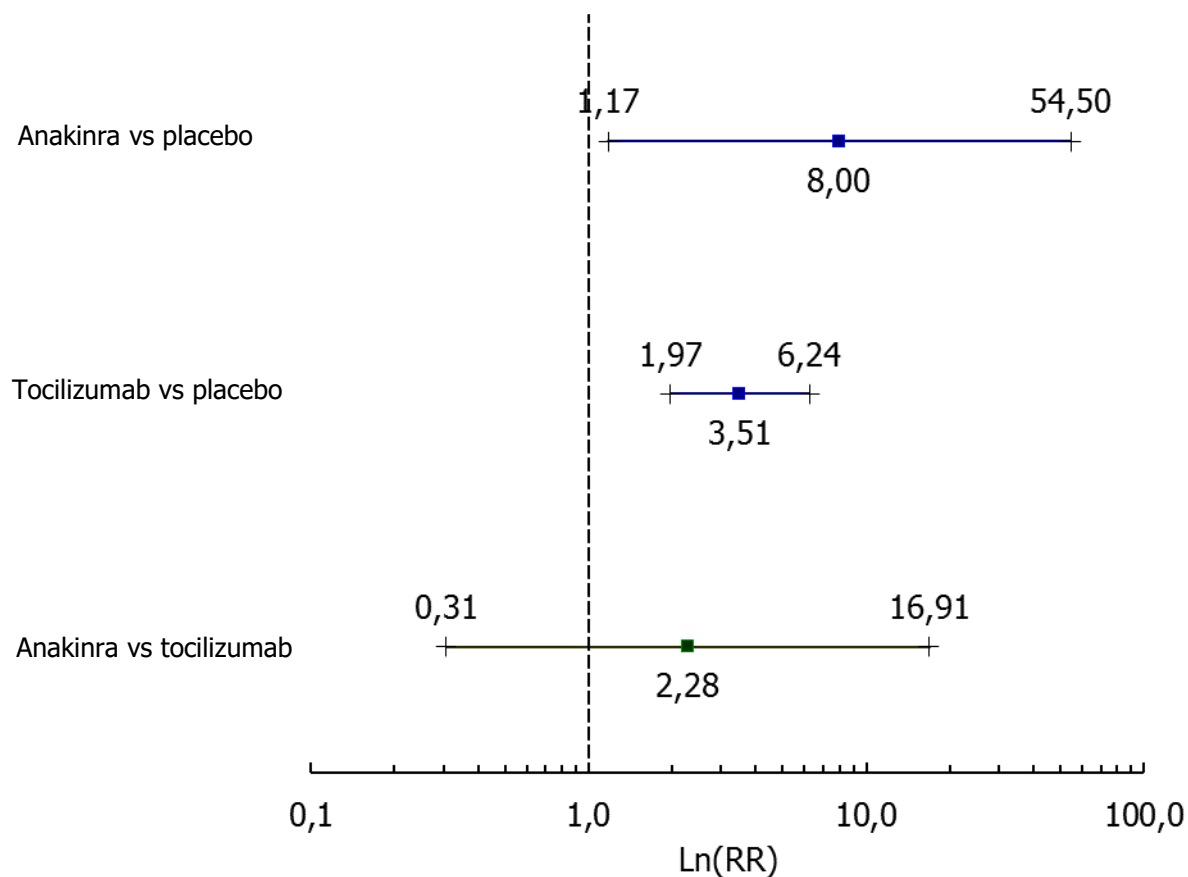
Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



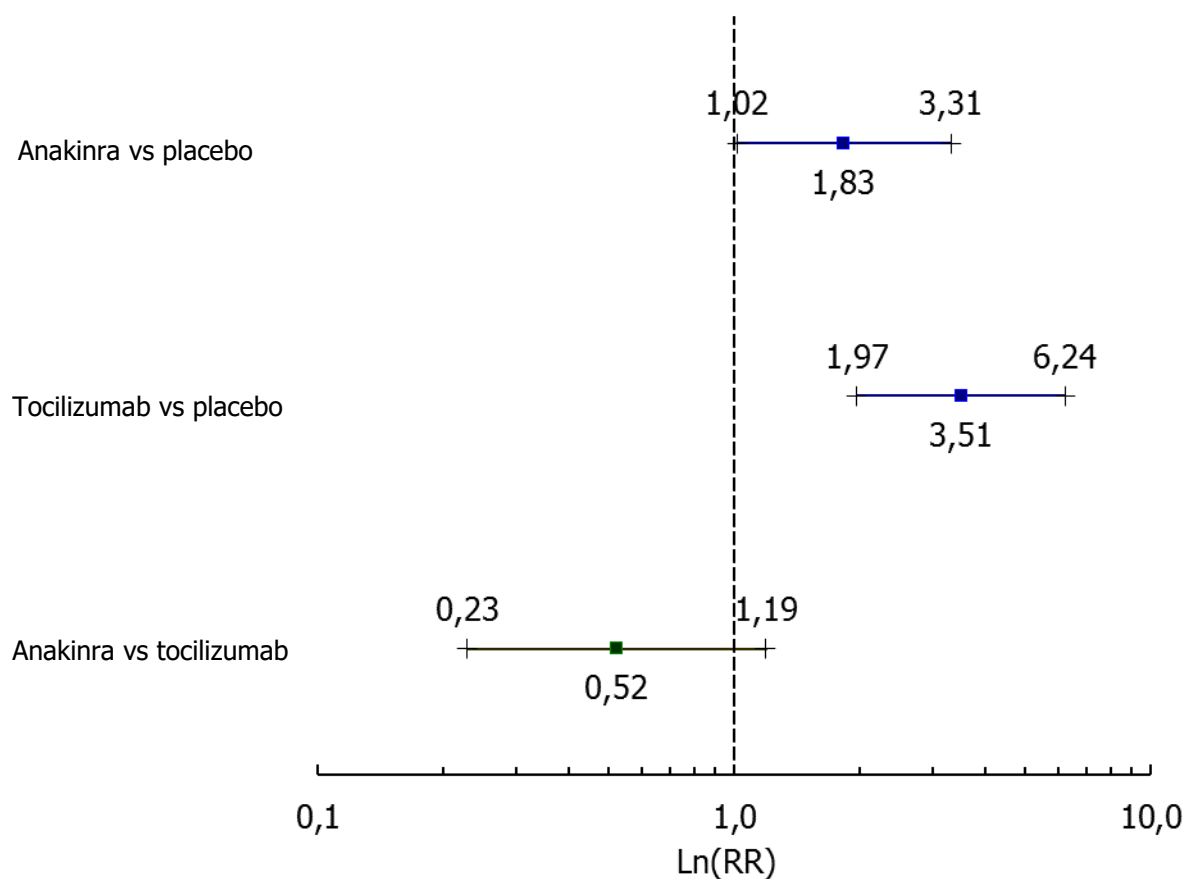
Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Oczekiwana wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	<i>strategy for recombinant IL-1receptor antagonist (anakinra) in patients with systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.</i> <u>Sponsor badania:</u> University Medical Center Utrecht, Swedish Orphan Biovitrium AB	<u>końcowe:</u> - opracowanie biomarkerów wspomagających strategię rozpoczęcia i zakończenia terapii anakinrą; - liczba pacjentów z klinicznie nieaktywną chorobą; - całkowita liczba zaostrzeń choroby; - liczba pacjentów z remisją; - liczba iniekcji anakinry w przeliczeniu na pacjenta w czasie pierwszego roku; - liczba pacjentów u których konieczna była zmiana terapii; - profil bezpieczeństwa.		- zgoda na udział w badaniu rodzica lub opiekuna. <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - MAS; - stosowanie GKS w ciągu 3 miesięcy przed rozpoznaniem.			

*badanie oficjalnie nieopublikowane, jednakże jego wyniki opisano w EPAR [109].

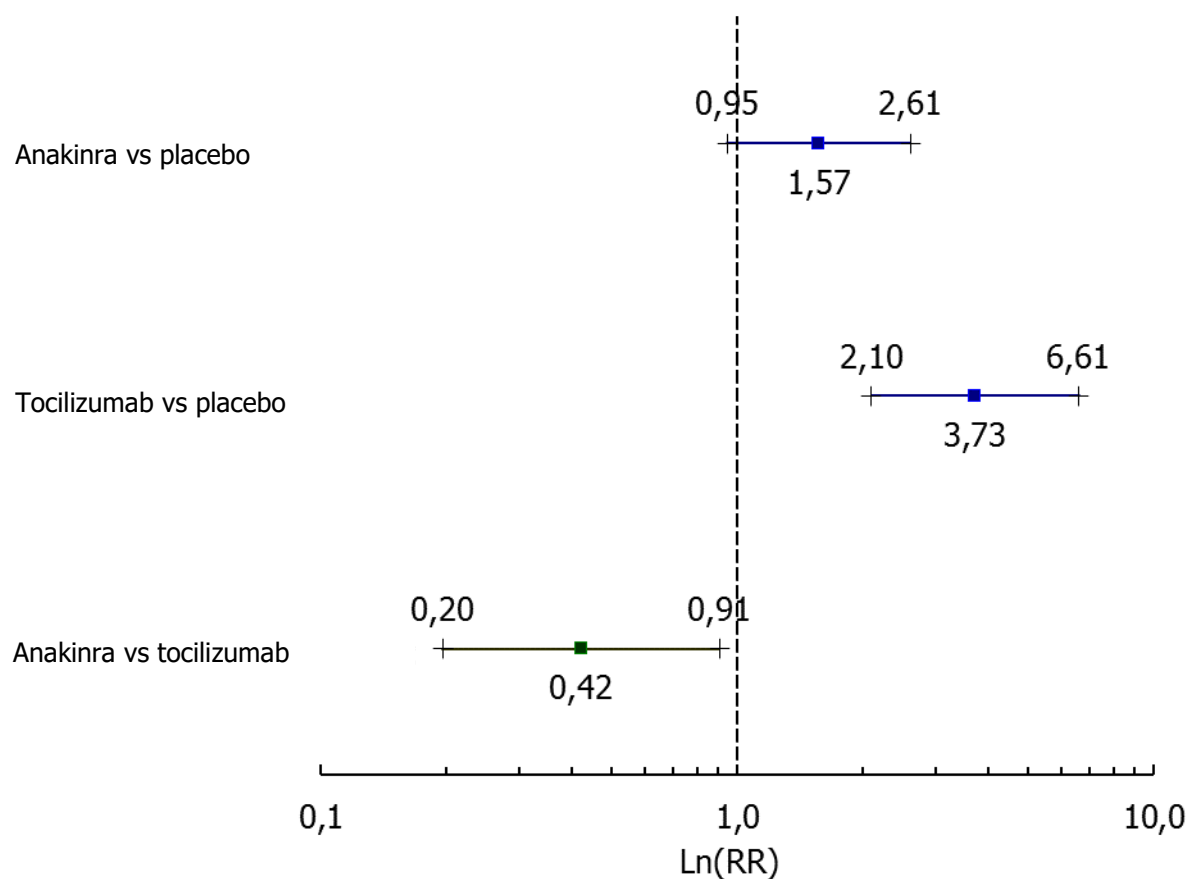
14.9. WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI PORÓWNAŃ POŚREDNICH



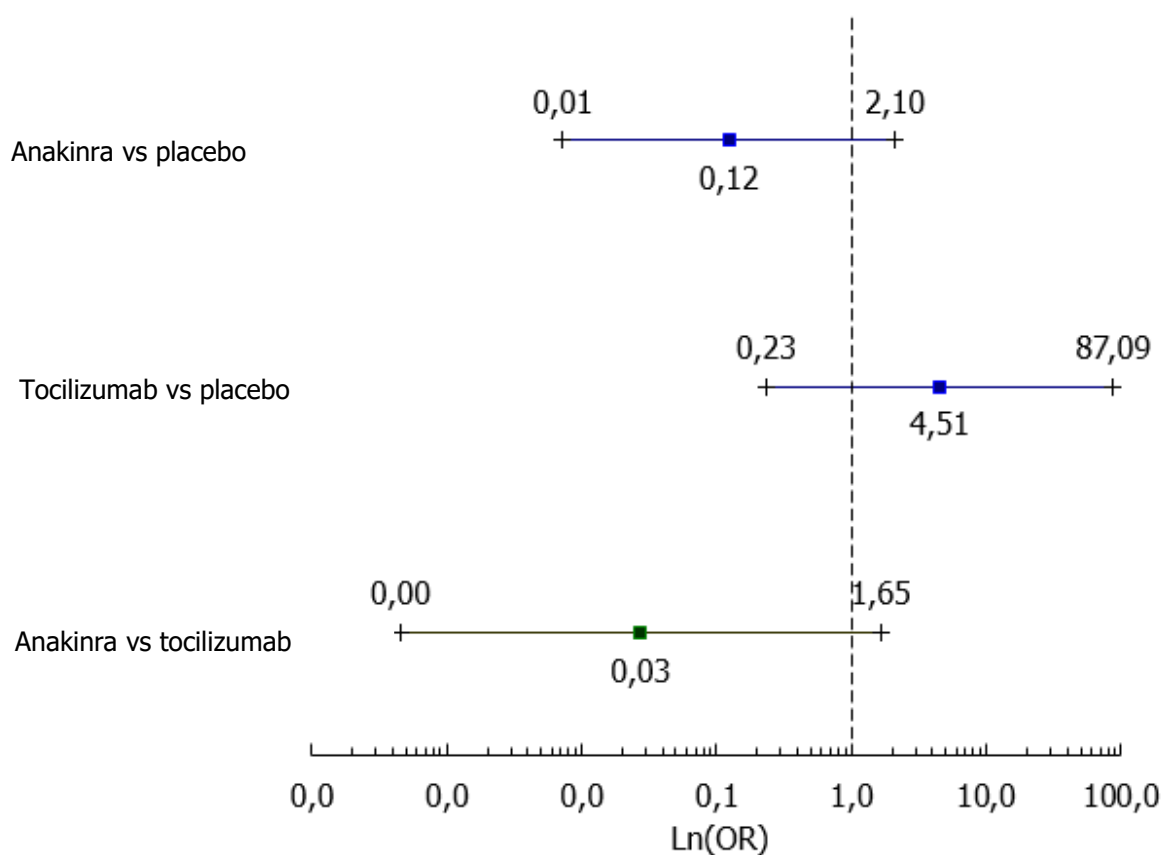
Rysunek 7. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania anakinry względem tocilizumabu w populacji pacjentów u uMIZS – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów zdefiniowanych w badaniu dla głównego punktu końcowego.



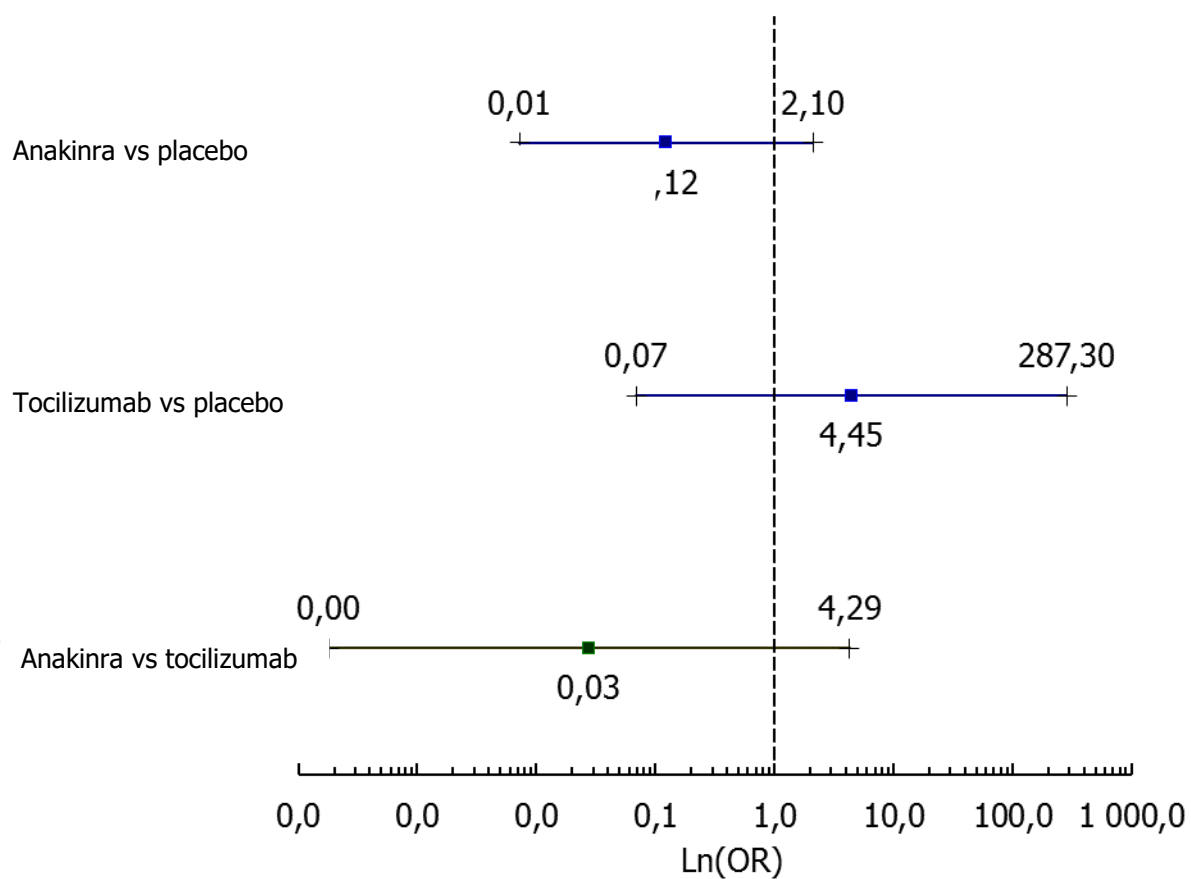
Rysunek 8. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania anakinry względem tocilizumabu w populacji pacjentów uMIZS – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACRpedi 30 i brak gorączki.



Rysunek 9. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania anakinry względem tocilizumabu w populacji pacjentów u uMIZS – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACRpedi 30.



Rysunek 10. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania anakinry względem tocilizumabu w populacji pacjentów u uMIZS – ryzyko przerwania badania z jakichkolwiek przyczyn.



Rysunek 11. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania anakinry względem tocilizumabu w populacji pacjentów u uMIZS – ryzyko przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

14.10. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 122. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie ANAJIS [1]-[2].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja w stosunku 1:1 odpowiednio do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją (stanowiącą pewne ograniczenie randomizacji) przeprowadzoną przez centra uczestniczące w badaniu ze względu na stosowane leczenie i ośrodek. Do randomizacji wykorzystano kod wygenerowany komputerowo.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dokładnych danych na temat ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane. Komentarz: lekarze badający, pacjenci i ich rodzice oraz inne osoby opiekujące się pacjentami były zaślepiene.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: lekarze oceniający byli zaślepieni, podobnie jak i pacjenci i rodzice (w przypadku punktów końcowych raportowanych przez pacjentów/rodziców)
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę i przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów w grupie badanej i kontrolnej. Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dostatecznych danych pozwalających określić ryzyko błędu raportowania.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: niewielkie liczebności pacjentów (po 12) w grupie badanej i grupie kontrolnej.

Tabela 123. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie TENDER [3]-[5].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja w stosunku 2:1 odpowiednio do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją (stanowiącą pewne ograniczenie randomizacji) ze względu na masę ciała (<30 kg i ≥30 kg, czas trwania choroby (<4 lata i ≥4 lat, stosowaną wyjściowo dawkę GKS (<0,3 mg/kg/dobę ekwiwalentu prednizonu i ≥0,3 mg/kg/dobę) i jednocześnie stosowanie metotreksatu (tak bądź nie). Numer randomizacyjny został wygenerowany w sposób niezależny przez Roche (sponsora) lub wyznaczoną przez niego osobę (dodatkowa osoba zaangażowana w randomizację, bez dokładniejszego

Kategoria	Decyzja	Komentarz
		opisu w jaki sposób generowała kod randomizacji budzi pewne wątpliwości).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: numery randomizacji zostały przydzielone pacjentom przez centralny serwis.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane. Komentarz: lekarze badający, pacjenci i ich rodzice byli zaślepieni.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: lekarze oceniający byli zaślepieni, podobnie jak i pacjenci i rodzice (w przypadku punktów końcowych raportowanych przez pacjentów/rodziców)
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę i przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów w grupie badanej i kontrolnej. Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji mITT.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dostatecznych danych pozwalających określić ryzyko błędu raportowania.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: stosunkowo niewielkie liczebności pacjentów w grupie badanej (N=75) i grupie kontrolnej (N=37).

Tabela 124. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie NordicAOSD05 [36]-[39].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja metodą blokową (wielkość bloku: 10); komputerowa.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dokładnych danych na temat ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako otwarte.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Nie podano w sposób jednoznaczny liczby pacjentów, którzy ukończyli bądź nieukończyli badania. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono prawdopodobnie w populacji ITT.

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kategoria	Decyzja	Komentarz
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dostatecznych danych pozwalających określić ryzyko błędu raportowania.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: niewielkie liczebności pacjentów w grupie badanej (N=12) i grupie kontrolnej (N=10), przy czym wyjściowo zakładano zrekrowanie po 30 pacjentów do każdej z grup – nie przedstawiono informacji, jaka była przyczyna rekrutacji niższej liczby chorych.

Tabela 125. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie NCT03265132 [31]-[35].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja metodą blokową (wielkość bloku zostanie podana po odślepieniu badania) w stosunku 1:2 (placebo:anakinra) ze stratyfikacją według wieku w momencie zachorowania (<16 lat, ≥16 lat) i stosowania glikokortykosteroidów w momencie włączenia (tak, nie).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dokładnych danych na temat ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako poczwórnie zaślepione. Komentarz: zaślepienie pacjentów, opiekunów, badaczy oraz osób oceniających punkty końcowe.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako poczwórnie zaślepione. Komentarz: zaślepienie pacjentów, opiekunów, badaczy oraz osób oceniających punkty końcowe.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę i przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów w grupie badanej i kontrolnej. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT, a z oceny skuteczności klinicznej wykluczono jednego pacjenta (podano powód wykluczenia).
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Podano wyniki dla przeważającej części punktów końcowych (dla głównego punktu końcowego wraz z obliczeniami statystycznymi). W przypadku gdy brak było wyników dla danego punktu końcowego podano przyczynę braku opracowania wyników w zakresie danego punktu końcowego (np. brak chorych przyjmujących glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe w momencie randomizacji uniemożliwił analizę redukcji dawki/ odsetka pacjentów leczonych GKS).

Tabela 126. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Ilowite i wsp. 2009 [118].

Kategoria	Decyzja	Komentarz

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja w stosunku 1:1; brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dokładnych danych na temat ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako zaślepienie; pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali placebo w identycznej formie jak anakinra, na stronie rejestru badań klinicznych opisano badanie jako podwójnie zaślepienie
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak precyzyjnych danych czy osoby oceniające punkty końcowe również były zaślepienie.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Podano odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania; podano przyczyny nieukończenia badania przez większość pacjentów. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji mITT.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak dostatecznych danych pozwalających określić ryzyko błędu raportowania.
Inne źródła błędu systematycznego	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: niewielkie liczebności pacjentów w grupie badanej (N=25) i grupie kontrolnej (N=25), przy czym wyjściowo zakładano zrekutowanie znacznie większej liczby pacjentów – z uwagi na dobre wyniki z zakresu skuteczności w przypadku terapii TNF- α u pacjentów z ocenianym schorzeniem i chęcią pacjentów i ich rodzin do uniknięcia codziennych zastrzyków, liczba zrekrutowanych osób nie była wystarczająca do spełnienia wymagań dotyczących wielkości próby ($n = 204$), przy założeniu mocy statystycznej na poziomie co najmniej 80% dla analizy skuteczności. Cele badania został zatem zmieniony na ocenę przede wszystkim bezpieczeństwa, a wielkość próby skorygowana do 50 osób.

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



14.11. OCENA BADAŃ WIELORAMIENNYCH W SKALI NOS

Tabela 127. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – cz. I.

Pytanie		Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41]	Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43]	Vitale i wsp. 2016 [30]	Atemnkeng i wsp. 2020 [24]	Lainka i wsp. 2021 [25]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji		*	*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji				
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarzy, zdrowi ochotnicy itp.	* (pacjenci z AOSD opornym na leczenie immunosupresyjne)	* (pacjenci z AOSD opornym na leczenie GKS i DMARDs)		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej				
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*		*
		Wybrana z odmiennej populacji			*	
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej				
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej				
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	* (prawdopodobnie – brak danych)			
		Raportowanie przez samego chorego				
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*		*	*
		Nie		*		
ow ny wal	Jednorodność kohorty oraz kontroli na	Wybór kontroli ze względu na ____ (podać najbardziej istotny czynnik):	Rozpoznanie AOSD opornego na leczenie immunosupresyjne	Rozpoznanie AOSD opornego na leczenie GKS i DMARDs	Stosowanie inhibitora IL-1 (kanakinumabu)	Stosowanie inhibitora IL-1 (kanakinumabu)

Pytanie		Palmou [40]/Riancho-Zarrabeitia i wsp. 2015 [41]	Toz i wsp. 2015-2016 [42]-[43]	Vitale i wsp. 2016 [30]	Atemnkeng i wsp. 2020 [24]	Lainka i wsp. 2021 [25]
Wyniki	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki				*(rodzaj wcześniej stosowanej terapii)	
	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny				
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny			*	*
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego				
		Brak opisu	*	*	*	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*(co najmniej jeden rok)	*(średnio ponad 24 miesiące)	*	*
		Nie				
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji				
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”				
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych				
		Brak informacji	*(brak danych)	*	*	*

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>

Tabela 128. Ocena wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) cz II.

Pytanie		Vercruysse i wsp. 2019 [44]	Farina i wsp. 2020 [45]	Kearsley-Fleet i wsp., 2019 [27]	Shenoi i wsp., 2017 [28]
bó r ba	Reprezentatywność grupy (kohorty)	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*	*

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie			Vercruysse i wsp. 2019 [44]	Farina i wsp. 2020 [45]	Kearsley-Fleet i wsp., 2019 [27]	Shenoi i wsp., 2017 [28]
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji				
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.				
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej				
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji				
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej				
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej				
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup				*
		Raportowanie przez samego chorego				
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*		*	
		Nie		*		*
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ___ (podać najbardziej istotny czynnik):	Rozpoznanie AOSD i leczenie lekami biologicznymi	Rozpoznanie AOSD i leczenie lekami biologicznymi	Rozpoznanie uMIZS i leczenie tocilizumabem lub anakinrą	Rozpoznanie uMIZS i leczenie lekami biologicznymi
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki				
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*		*	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny				
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego				* (raportowane przez opiekunów pacjentów)
		Brak opisu		*		

Pytanie		Vercruysse i wsp. 2019 [44]	Farina i wsp. 2020 [45]	Kearsley-Fleet i wsp., 2019 [27]	Shenoi i wsp., 2017 [28]
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak		*	*	
	Nie	*(brak danych)			*(brak danych)
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji				
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”			*	
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych				
	Brak informacji	*	*		*

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>

14.12. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE

Tabela 129. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. I.

Oceniane kryterium	Pardeo i wsp., 2013-2015 [6]-[7]	Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9]	Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)	NIE (brak danych; 0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)	NIE (prawdopodobnie retrospektywnie; 0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze	NIE (0 punktów)	TAK (dla pacjentów z całkowitą, częściową oraz brakiem odpowiedzi na leczenie; 1 punkt)	TAK (pacjenci z oraz bez MAS w momencie zdiagnozowania choroby, 1 punkt)

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium	Pardeo i wsp., 2013-2015 [6]-[7]	Gattorno i wsp. 2011 [8] / Naselli i wsp., 2011, 2013 [10], [9]	Sag i wsp. 2018/2019 [11]-[12]
względ np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?			
Ocena maksymalna	4 punkty	5 punktów	5 punktów

Tabela 130. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. II.

Oceniane kryterium	Gattorno i wsp., 2008 [13]	Saccomanno i wsp., 2019 [14]/ Tibaldi i wsp., 2018, [15], 2019 [16]	Pascual i wsp., 2005 [17]	Miettunen i wsp., 2011 [18]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)	TAK (uzyskujący i nieuzyskujący całkowitej odpowiedzi klinicznej na leczenie anakinrą; 1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	5 punktów	5 punktów	5 punktów	5 punktów

Tabela 131. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. III.

Oceniane kryterium	Klein i wsp. 2019 [19]	Zeft i wsp., 2009 [20]	Ohlsson i wsp. 2008 [21]	Gomes i wsp. 2011 [22]	Pardeo i wsp., 2021 [23]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż	TAK (najprawdopodobniej, biorąc pod uwagę charakter rejestru)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)

Oceniane kryterium	Klein i wsp. 2019 [19]	Zeft i wsp., 2009 [20]	Ohlsson i wsp. 2008 [21]	Gomes i wsp. 2011 [22]	Pardeo i wsp., 2021 [23]
jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	BiKeR; 1 punkt)				
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	Brak danych (prawdopodobnie prospektywne; 0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (prawdopodobnie, 1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)	TAK (w grupach wydzielonych na podstawie wieku diagnozy, dawki anakinry i czasu od diagnozy do rozpoczęcia leczenia anakinrą, 1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK – podział ze względu na odpowiedź na leczenie lub jej brak (1 punkt)
Ocena maksymalna	5 punktów	6 punktów	5 punktów	5 punktów	5 punktów

Tabela 132. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. IV.

Oceniane kryterium	Giancane i wsp. 2020 [26]	Lequerre i wsp. 2008 [29]	Vitale i wsp. 2019 [46]-[48]	Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/ Della Torre i wsp. 2013 [53]	Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015[54], [56]/ Riancho-Zarrabeitia 2014 [55]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (najprawdopodobniej, biorąc pod uwagę charakter rejestru Pharmachild; 1 punkt)	NIE (brak danych na temat liczby ośrodków; 0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium	Giancane i wsp. 2020 [26]	Lequerre i wsp. 2008 [29]	Vitale i wsp. 2019 [46]-[48]	Cavalli i wsp. 2013-2015 [49]-[52]/Della Torre i wsp. 2013 [53]	Ortiz-Sanjuan i wsp. 2013-2015[54], [56]/Riancho-Zarrabeitia 2014 [55]
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (czas leczenia 6, 12, 24 miesiące; 1 punkt)	TAK (w subpopulacji pacjentów z uMIZS i AOSD; 1 punkt)	TAK (w zależności od wcześniej stosowanych terapii, cech wyjściowych; 1 punkt)	TAK (w zależności od przebiegu choroby; 1 punkt)	TAK (w zależności od jednoczesnego stosowania z anakinrą MTX bądź nie, 1 punkt)
Ocena maksymalna	6 punktów	6 punktów	6 punktów	5 punktów	6 punktów

Tabela 133. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. V.

Oceniane kryterium	Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]	Iliou i wsp. 2013 [59]	Sfriso i wsp. 2016 [60]	Ugurlu i wsp., 2018 [61]-[62]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)

Oceniane kryterium	Colafrancesco i wsp. 2017 [57]-[58]	Iliou i wsp. 2013 [59]	Sfriso i wsp. 2016 [60]	Ugurlu i wsp., 2018 [61]-[62]
zostały jasno opisane?				
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (ze względu na jednoczesne stosowanie innych terapii; 1 punkt)	TAK (w zależności od stosowanej terapii, w tym anakinry; 1 punkt)	TAK (w zależności od zastosowanego leczenia, w tym anakinrą; 1 punkt)	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	6 punktów	5 punktów	6 punktów	4 punkty

Tabela 134. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. VI.

Oceniane kryterium	Maria i wsp., 2014 [66]	Gerfaud-Valentin i wsp. 2014 [67]	Franchini i wsp. 2010 [68]	Giampietro i wsp. 2013 [69]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)	TAK (w zależności od stosowanych leków i linii leczenia; 1 punkt)	TAK (w zależności od stosowanych leków i linii leczenia; 1 punkt)	TAK (ze względu na rodzaj dominujących objawów choroby, 1 punkt)
Ocena maksymalna	4 punkty	5 punktów	6 punktów	6 punktów

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 135. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. VII.

Oceniane kryterium	Riera i wsp. 2011 [70]	Giampietro i wsp. 2010 [72]	Smith i wsp. 2018 [121]-[122]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (w zależności od zastosowanego leczenia, w tym anakinrą; 1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	6 punktów	5 punktów	6 punktów

14.13. OCENA METODOLOGII PRZEGŁĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 136. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Otten i wsp. 2013 [86]	Ramos-Casalas i wsp. 2008 [73]	Gartlehner i wsp., 2008 [74]	Kallioli i wsp. 2008 [75]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	NIE	NIE	NIE

14.13. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Otten i wsp. 2013 [86]	Ramos-Casalas i wsp. 2008 [73]	Gartlehner i wsp., 2008 [74]	Kalliolias i wsp. 2008 [75]
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	TAK	TAK	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	NIE (tylko jedna główna baza danych)	TAK	NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	TAK	NIE (brak danych)
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	TAK	NIE (brak danych)
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	Częściowo TAK	NIE	NIE	NIE
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	NIE	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Otten i wsp. 2013 [86]	Ramos-Casalas i wsp. 2008 [73]	Gartlehner i wsp., 2008 [74]	Kallioliadis i wsp. 2008 [75]
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 137. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* (kontynuacja).

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Swart i wsp., 2010 [76]	Moltó i wsp., 2010 [77]	Sönmez i wsp., 2018 [78]	Junge i wsp., 2017 [79]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	NIE	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE (tylko jedna baza danych)	NIE (brak danych dotyczących baz danych)	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	TAK	NIE

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Swart i wsp., 2010 [76]	Moltó i wsp., 2010 [77]	Sönmez i wsp., 2018 [78]	Junge i wsp., 2017 [79]
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	TAK	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	Nie przeprowadzono meta-analizy.	Nie przeprowadzono meta-analizy.	Nie przeprowadzono meta-analizy.	Nie przeprowadzono meta-analizy.
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Nie przeprowadzono meta-analizy.	Nie przeprowadzono meta-analizy.	Nie przeprowadzono meta-analizy.	Nie przeprowadzono meta-analizy.
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy.	Nie przeprowadzono meta-analizy.	Nie przeprowadzono meta-analizy.	Nie przeprowadzono meta-analizy.
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy.	Nie przeprowadzono meta-analizy.	Nie przeprowadzono meta-analizy.	Nie przeprowadzono meta-analizy.
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy.	Nie przeprowadzono meta-analizy.	Nie przeprowadzono meta-analizy.	Nie przeprowadzono meta-analizy.
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Swart i wsp., 2010 [76]	Moltó i wsp., 2010 [77]	Sönmez i wsp., 2018 [78]	Junge i wsp., 2017 [79]
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy.	Nie przeprowadzono meta-analizy.	Nie przeprowadzono meta-analizy.	Nie przeprowadzono meta-analizy.
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	NIE
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 138. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* (kontynuacja).

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Ruscitti i wsp., 2017 [80]	Tarpó i wsp., 2014, 2015, 2016 [81]- [83]	Boom i wsp. 2015 [84]	Hong i wsp., 2014 [85]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	TAK	NIE	Częściowo TAK
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE (brak danych)
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Ruscitti i wsp., 2017 [80]	Tarp i wsp., 2014, 2015, 2016 [81]-[83]	Boom i wsp. 2015 [84]	Hong i wsp., 2014 [85]
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	Uwzględniono jedynie badania nRCT	TAK	NIE	TAK
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Częściowo TAK	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	TAK
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Uwzględniono jedynie badania nRCT	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Uwzględniono jedynie badania RCT	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	TAK

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Ruscitti i wsp., 2017 [80]	Tarp i wsp., 2014, 2015, 2016 [81]-[83]	Boom i wsp. 2015 [84]	Hong i wsp., 2014 [85]
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	UMIARKOWANA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	UMIARKOWANA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 139. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* (kontynuacja).

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Diamantopoulos i wsp, 2013 [87]	Kuemmerle-Deschner i wsp., 2019 [88]	Anink i wsp., 2012 [89]	Zhou i wsp., 2018 [90]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Diamantopoulos i wsp, 2013 [87]	Kuemmerle-Deschner i wsp., 2019 [88]	Anink i wsp., 2012 [89]	Zhou i wsp., 2018 [90]
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>, RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	NIE	NIE	NIE
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	NIE	NIE	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Diamantopoulos i wsp., 2013 [87]	Kuemmerle-Deschner i wsp., 2019 [88]	Anink i wsp., 2012 [89]	Zhou i wsp., 2018 [90]
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 140. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* (kontynuacja).

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	NHS England, 2018 [97]	Aguiar i wsp., 2015 [98]	Kötter i wsp., 2007 [99]	Lenert i wsp., 2016, [100]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE (tylko jedna baza danych)	NIE (tylko jedna baza danych)	NIE (tylko jedna baza danych)
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

14.13. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	NHS England, 2018 [97]	Aguiar i wsp., 2015 [98]	Kötter i wsp., 2007 [99]	Lenert i wsp. 2016, [100]
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	NIE	NIE	NIE
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	NIE	NIE	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	NIE

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	NHS England, 2018 [97]	Aguiar i wsp., 2015 [98]	Kötter i wsp., 2007 [99]	Lenert i wsp. 2016, [100]
przeprowadzania przeglądu?					
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 141. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* (kontynuacja).

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Colafrancesco i wsp., 2019 [91]	Homod i wsp., 2014 [94]	Giacomelli i wsp., 2021 [95]	Vastert i wsp., 2019 [92]	Ruscitti i wsp. 2020 [93]	Song i Lee, 2021 [96]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono	NIE	NIE	NIE	NIE	Częściowo TAK	TAK

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Colafrancesco i wsp., 2019 [91]	Homod i wsp., 2014 [94]	Giacomelli i wsp., 2021 [95]	Vastert i wsp., 2019 [92]	Ruscitti i wsp., 2020 [93]	Song i Lee, 2021 [96]
	jedynie badania nie-RCT						
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	NIE	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK	Uwzględniono tylko badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Uwzględniono tylko badania RCT
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	NIE
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Colafrancesco i wsp., 2019 [91]	Homod i wsp., 2014 [94]	Giacomelli i wsp., 2021 [95]	Vastert i wsp., 2019 [92]	Ruscitti i wsp., 2020 [93]	Song i Lee, 2021 [96]
jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?							
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

14.14. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 142. Charakterystyka skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza
Kryteria ACRpedi	Kryteria oceny stopnia poprawy w MIZS. Na kryteria składa się ocena 6 składowych: - całościowa ocena aktywności choroby przez lekarza, - całościowa ocena przebiegu choroby przez rodzica/pacjenta, - ocena możliwości funkcjonalnych pacjenta w kwestionariuszu CHAQ, - liczba stawów aktywnych chorobowo, - liczba stawów z ograniczoną ruchomością, - wartość ESR (OB). Poprawa ACRpedi30 definiowana jest jako co najmniej 30% poprawa w 3 spośród 6 powyższych kryteriów, a pogorszenie o >30% nie może dotyczyć więcej niż 1 kryterium. Poprawa ACRpedi50 definiowana jest jako co najmniej 50% poprawa w 3 spośród 6 powyższych kryteriów, a pogorszenie o >30% nie może dotyczyć więcej niż 1 kryterium. Poprawa ACRpedi70 definiowana jest jako co najmniej 70% poprawa w 3 spośród 6 powyższych kryteriów, a pogorszenie o >30% nie może dotyczyć więcej niż 1 kryterium. Źródło: Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A i wsp. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 1997;40: 1202 – 9. Żuber Z. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. <i>Pediatra po Dyplomie</i> 2012, 16(2): 23-32. https://podyplomie.pl/pediatra/12212,młodzieńcze-idiopatyczne-zapalenie-stawow?page=8
Kryteria ACR	Kryteria oceny poprawy w chorobach reumatoidalnych (w oparciu o ocenę w reumatoidalnym zapaleniu stawów) uwzględniają: - liczbę bolesnych stawów, - liczbę obrzękniętych stawów, - 5 wskaźników: -- aktywność choroby oceniana przez lekarza (np. skala VAS), -- aktywność choroby oceniana przez pacjenta (np. skala VAS), -- dolegliwości bólowe oceniane przez chorego (np. skala VAS), -- ocena upośledzenia fizycznego dokonywana przez chorego na podstawie skali HAQ (ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i>), -- wartości wskaźników stanu zapalnego – ESR (OB) i stężenie CRP; Poprawa ACR20 definiowana jest jako 20% poprawa w zakresie liczby bolesnych oraz obrzękniętych stawów, jak również w co najmniej 3 z 5 wymienionych wskaźników. Poprawa ACR50 definiowana jest jako 50% poprawa w zakresie liczby bolesnych oraz obrzękniętych stawów, jak również w co najmniej 3 z 5 wymienionych wskaźników. Poprawa ACR70 definiowana jest jako 70% poprawa w zakresie liczby bolesnych oraz obrzękniętych stawów, jak również w co najmniej 3 z 5 wymienionych wskaźników. Źródło: Felson D, Anderson J, Boers M i wsp. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. <i>Arthritis & Rheumatism</i>, 1995, 38(6):727-735. https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%20Preliminary%20Definition%20Of%20Improvement%20In%20Rheumatoid%20Arthritis_Manuscript.pdf
CHAQ (ang. Childhood Health Assessment Questionnaire)	Kwestionariusz, pozwalający na ocenę wpływu MIZS na zdolność do funkcjonowania w życiu codziennym dziecka. Składa się z łącznie 30 pytań dotyczących niesprawności, podzielonych na 8 kategorii: - ubieranie się i pielęgnacja (3 pytania), - podnoszenie się (3 pytania), - jedzenie (3 pytania), - chodzenie (2 pytania + wskazanie przyrządów wspomagających poruszanie się + wskazania przy których w ww. czynności dziecko wymaga pomocy opiekuna z powodu choroby), - higiena (5 pytań), - sięganie (4 pytania), - chwytanie (5 pytań), - sprawunki, prace domowe, zabawa (5 pytań + wskazanie przyrządów/pomocy ww. aktywności + wskazania

Nazwa skali/kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza
	przy których z ww. czynności dziecko wymaga pomocy opiekuna z powodu choroby). W powyższych pytaniach jest możliwa do wyboru jedna z 4 odpowiedzi (tj. bez żadnych trudności, z pewnymi trudnościami, z dużymi trudnościami, niezdolne do wykonania), która najlepiej opisuje zwyczajowe aktywności dziecka uśrednione na cały dzień w ciągu minionego tygodnia. Odpowiedzi punktowane są w skali od 0 do 3 punktów. Zaznacza się jedynie trudności wynikające z choroby; w przypadku gdy w wieku, w jakim znajduje się dziecko nie oczekuje się danej aktywności, należy zaznaczyć odpowiedź „nie dotyczy”. W przypadku stosowania przyrządów pomocniczych lub gdy wymagana jest pomoc innej osoby w danej kategorii, odpowiedzi przypisuje się wartość 2, zaś wskaźnik niepełnosprawności obliczany jest jako średnia z ośmiu najwyższych ocen z każdej kategorii. Wyższy wynik oznacza większy wpływ choroby na życie dziecka. Dodatkowo oceniane są wskaźniki dyskomfortu: - nasilenie bólu w minionym tygodniu w 100mm skali VAS (gdzie 0 oznacza brak jakichkolwiek dolegliwości bólowych a 100 – najsilniejszy możliwy do wyobrażenia ból). - samopoczucie dziecka, z uwzględnieniem wszystkich objawów choroby reumatycznej w 100mm skali VAS (gdzie 0 oznacza bardzo dobre samopoczucie, a 100 – bardzo złe). Na podstawie dostępnego piśmiennictwa w wielu doniesieniach wykazano doskonałą korelację wskaźnika niepełnosprawności z klasą czynnościową wg Steinbrockera, liczbą zajętych stawów i sztywnością poranną. Źródło: CHAQ kwestionariusz oceny zdrowia dziecka http://poruszycswiat.pl/files/wkazniki/mizs/CHAQ-MIZS.pdf Zuber Z. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. <i>Pediatrica po Dyplomie</i> 2012, 16(2): 23-32. http://mizs.pl/wp-content/uploads/2018/02/MIZS_PediatricaPoDyplomie_2012_Z.%C5%BBzuber.pdf IMACS FORM 05b: CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE https://www.niehs.nih.gov/research/resources/assets/docs/chaq_pdf_format_508.pdf Klepper SE. Measures of Pediatric Function. <i>Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)</i> 2003; 49(5S): S5–S14. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.11398
SF-36 (ang. <i>Short Form Health Survey 36-item</i>)	Kwestionariusz składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, pozwalających ocenić zależną od zdrowia jakość życia pacjenta. Należą one do 8 domen: - funkcjonowanie fizyczne (ang. <i>physical functioning</i>, PF) – 10 pozycji; - ograniczenie z powodu zdrowia fizycznego (ang. <i>role physical</i>, RP) – 4 pozycje, - dolegliwości bólowe (ang. <i>bodily pain</i>, BP) – 2 pozycje, - ogólne poczucie zdrowia (ang. <i>general health</i>, GH) – 5 pozycji, - vitalność (ang. <i>vitality</i>, VT) – 4 pozycje, - funkcjonowanie społeczne (ang. <i>social functioning</i>, SF) – 2 pozycje, - funkcjonowanie emocjonalne (ang. <i>role emotional</i>, RE) – 3 pozycje, - poczucie zdrowia psychicznego (ang. <i>mental health</i>, MH) – 5 pozycji, - oceniany jest także stan zdrowia sprzed roku – 1 pozycja. Odpowiedzi na poszczególne pytania skonstruowane są w sposób dychotomiczny (tak/nie) lub w 3-, 5- i 6-stopniowej skali Likerta. Wymienione domeny składają się na ocenę: - zdrowia fizycznego (ang. <i>Physical Health Summary</i>) - średnia PF, RP, BP i GH - zdrowia psychicznego (ang. <i>Mental Health Summary</i>) – średnia VT, SF, RE i MH. Sumaryczne wyniki przedstawiane są w formie oceny punktowej, w skali od 0 do 100, przy czym wyższa punktacja określa lepszą zależną od zdrowia jakość życia. Polska wersja językowa kwestionariusza udostępniana jest przez <i>Medical Outcomes Trust and Quality Metric Incorporated</i>. Źródło: Cieślak B, Podbielska H. Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia. <i>Acta Bio-Optica et Informatica Medica. Inżynieria Biomedyczna</i>, 2015, 21(2): 102-135.
HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire)	Kwestionariusz umożliwia ocenę długofalowego oddziaływania choroby przewlekłej na życie i funkcjonowanie pacjenta. Obejmuje on następujące domeny: - śmierć, - niepełnosprawność: -- fizyczna – oceniana na podstawie możliwości wykonywania czynności takich jak: ubieranie się, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena, sięganie, chwytanie, aktywność fizyczna, aktywność seksualna; -- psychologiczna; - skutki uboczne działań leków:

Nazwa skali/kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza
	-- medyczne, -- związane z zabiegami operacyjnymi, -- związane z badaniami laboratoryjnymi, - dyskomfort: -- fizyczny – oceniane są poziom nasilenia oraz tendencje dotyczące odczuwanego dyskomfortu; -- psychologiczny, -- poziom braku satysfakcji, - koszty ekonomiczne: -- medyczne i związane z zabiegami operacyjnymi – oceniane są np. koszty badań diagnostycznych, hospitalizacji, zabiegów, wizyt lekarskich itp. -- ponoszone przez pacjenta, -- społeczne – oceniane są koszty związane z zatrudnieniem, środkami transportu oraz funkcjonowaniem w gospodarstwie domowym. Pełny kwestionariusz HAQ zawiera dodatkowo pytania z zakresu danych demograficznych, stylu życia oraz zachowań prozdrowotnych. Odpowiedzi na poszczególne pytania obejmują 4 możliwości, a za każdą z nich podczas oceny kwestionariusza przyznawane jest od 0 do 3 punktów: - domena niepełnosprawności - „bez trudności”=0, „z trudem”=1, „z pewną pomocą innej osoby lub wykorzystaniem urządzenia”=2, „niezdolność do wykonania danej czynności/aktywności”=3; - domena skutków ubocznych działania leków - brak=0 do ciężkich=3; - domena dyskomfortu – brak=0 do ciężkiego=3 oraz poprawa=1, taki sam=2 lub gorszy=3; - domena kosztów ekonomicznych – pacjent podaje liczbę poszczególnych zdarzeń (np. badań, zabiegów, wizyt lekarskich) oraz status zatrudnienia i informacje o funkcjonowaniu w gospodarstwie domowym np. konieczności zatrudnienia opiekuna; wszystkie koszty przeliczane są następnie na podstawie danych uśrednionych, właściwych dla danego obszaru. Wyniki dla każdej domeny obliczany jest na podstawie wartości średniej punktów przyznanych w sekcjach zawartych w danej domenie. Wynosi on 0-3 punktów, przy czym niższy poziom punktacji końcowej oznacza lepszy stan pacjenta w zakresie konkretnej domeny. Źródło: Sokalska-Jurkiewicz M. Kwestionariusze i inne narzędzia oceny zdrowia w reumatologii. Przegląd Reumatologiczny, 2008, 5(23): 6-7. https://www.przegladreumatologiczny.pl/kwestionariusze_i_inne_narzedzia_oceny_zdrowia_w_reumatologii Fries JF. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis & Rheumatism, 1980, 23(2):137-145.
Kryteria rozpoznania uMIZS wg ILAR z 2001 roku	Według kryteriów Międzynarodowej Ligi ds. Walki z Reumatyzmem (ang. <i>International League Against Rheumatism</i>, ILAR) MIZS stwierdzane jest na podstawie: • zachorowania przed ukończeniem 16 roku życia; • objawów klinicznych trwających minimum 6 tygodni; • wykluczenia innych przyczyn zapalenia stawów na podstawie tzw. listy wykluczeń obejmującej: zakaźne, reaktywne, alergiczne i toksyczne zapalenia stawów, choroby rozrostowe, inne zapalne choroby tkanki łącznej, artropatie w chorobach krwi i chorobach metabolicznych, układowe niezapalne choroby tkanki łącznej, artropatie w chorobach immunologicznych, gościec psychogeny i fibromialgię. Postać układowa MIZS rozpoznawana jest jeżeli dodatkowo w ciągu pierwszych 6 miesięcy choroby występuje: • zapalenie jednego lub więcej stawów z towarzyszącą gorączką trwającą minimum 2 tygodnie (codziennie przez co najmniej 3 kolejne dni), • co najmniej jednego z wymienionych objawów: ○ nawracające wysypki skórne, ○ uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, ○ powiększenie wątroby i/lub śledziony, ○ zapalenie błony surowiczej. Źródło: Petty RE, Southwood TR, Manners P, i wsp. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004;31:390-2.
Kryteria rozpoznania AOSD wg Yamaguchi i wsp. 1992	Zgodnie z klasyfikacją Yamaguchiego, choroba Still'a diagnozowana jest u osoby dorosłej po wykluczeniu innych dolegliwości o podobnym przebiegu klinicznym (kryteriów wykluczających) oraz przy obecności przynajmniej 5 kryteriów pozwalających stwierdzić chorobę Still'a, przy czym co najmniej 2 z nich muszą należeć do kryteriów pierwszorzędowych. Kryteria pierwszorzędowe: • gorączka powyżej 39°C, utrzymująca się dłużej niż 1 tydzień; • ból i/ lub zapalenie stawów utrzymujące się dłużej niż 2 tygodnie;

Nazwa skali/kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/kwestionariusza
	• przemijająca plamisto-grudkowa wysypka skórna, o zabarwieniu łososiowym; • leukocytoza $\geq 10,000/\text{mm}^3$ z $\geq 80\%$ granulocytów. Kryteria drugorzędowe: • ból gardła; • powiększenie węzłów chłonnych występujące w ostatnim czasie; • powiększenie śledziony i wątroby; • podwyższona aktywność AspAT, AlAT i LDH w surowicy krwi; • negatywne wyniki testów wykrywających przeciwciała przeciwjądrowe (ang. <i>antinuclear antibodies</i>, ANA) oraz czynnik reumatoidalny (ang. <i>rheumatoid factor</i>, RF) Kryteria wykluczające: • infekcje • nowotwór złośliwy (szczególnie chłoniak); • inne choroby reumatoidalne Źródło: Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. <i>J Rheumatol</i> 1992;19:424-30.
Skala Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-71)	JADAS-71 jest skalą służącą do oceny aktywności choroby w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów. Wersja 71 skali uwzględnia ocenę 71 stawów. Ocena aktywności choroby przeprowadzana jest w oparciu o sumę punktacji w zakresie 4 zmiennych: • całkowita ocena aktywności choroby według lekarza – oceniana na wizualnej skali analogowej od 0 do 10, gdzie wyższe wartości reprezentują większą aktywność choroby; • ocena samopoczucia przez pacjenta/ opiekuna – oceniana na wizualnej skali analogowej od 0 do 10, gdzie wyższe wartości reprezentują większą aktywność choroby; • liczba stawów z aktywnym zapaleniem, a w przypadku braku czynnego zapalenia stawów z ograniczoną ruchomością, wzmożonym uciepleniem, bólem lub tkliwością; • wartość OB. (odczyn Biernackiego) przeliczana na 10-cio punktową skalę. Suma wyników z poszczególnych zmiennych daje od 0 do 101 punktów, przy czym wyższe wartości odpowiadają większej aktywności choroby. Źródło: https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/table/042_1662 (sierpień 2021) https://www.termedia.pl/Ocena-aktywnosci-przebiegu-mlodzieńczego-idiopatycznego-zapalenia-stawow,104,29528,0,0.html (sierpień 2021)
Kwestionariusz oceny stanu zdrowia Stanford (ang. Stanford Health Assessment Questionnaire, SHAQ)	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia pozwalający na określenie poziomu niepełnosprawności pacjenta. Oceniane są następujące aspekty funkcjonalne: - ubieranie się i samoopieka (pielęgnacja), wstawanie, jedzenie, chodzenie; - higiena, sięganie, chwytanie, aktywność. W przypadku obu powyższych grup ocenia się także: - konieczność zastosowania narzędzi wspomagających wykonywanie codziennych czynności; - konieczność uzyskania pomocy innej osoby w wykonywaniu codziennych czynności. Ocena dokonywana jest z perspektywy poprzedzającego tygodnia i obejmuje 4-stopniową skalę (od „bez żadnych trudności” do „niezdolny do wykonania danej czynności”). Za odpowiedzi w poszczególnych domenach funkcjonalnych przyznawane są punkty, których wartość średnia stanowi finalną ocenę poziomu niepełnosprawności pacjenta, przy czym wyższy wynik punktowy wskazuje na większą niepełnosprawność. Źródło: https://www.selfmanagementresource.com/docs/pdfs/English_-_Stanford_haq20.pdf (wrzesień 2021).

14.15. TABELE POMOCNICZE

Tabela 143. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

*Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 144. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [303].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym

	raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 145. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [307].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach) pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 146. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[308].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.	TAK NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.	TAK NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji o źródłach finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła,	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	- ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 147. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Szczegóły badania
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:
Ocena badania:
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS.

Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

14.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	
Tytuł Analizy klinicznej:	Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg
Autor/autorzy Analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 26.11.2020 <u>Analiza kliniczna:</u> 9.09.2021

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia roku	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane

14.16. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



	epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (listopad 2020) <u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 18.11.2020; aktualizacja 6.09.2021).
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.6. oraz w rozdz. 5.
2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.
2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1 i 14.2, • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1 i 14.2, • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 3, • metodyki badań: rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1.
2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2, rozdz. 8 i rozdz. 14.7.
3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 4, rozdz. 9 (Dyskusja) • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 9 (Dyskusja).
4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:	
4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 5.2 i 6.2; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 5 (uzasadnienie wyboru komparatora).
4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1.3 oraz rozdz. 14.4.
4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1.
4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1 oraz 14.2.
4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce

	umożliwiającej – wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5 i 6.; rozdz. 14.4., • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5. i 6; rozdz. 14.4., • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5. i 6; rozdz. 14.4., • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 14.4., • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5. i 6; rozdz. 14.4., • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 14.4., • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 14.4., • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 14.4.
4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5 oraz rozdz. 6.
4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u> , pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 7.
5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy. Komparator w niniejszej analizie stanowiło placebo lub tocilizumab.
6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> : rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 12.
7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> : rozdz. 8. Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 12.

14.17. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg
Autorzy analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	9.09.2021

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4; rozdz. 2.6; rozdz. 14.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3 oraz 14.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i rozdz. 14.1.
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMBASE?</i>	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, - przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, - przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych	Tak, rozdz. 2.3 i rozdz. 14.1.

w czasopiśmie specjalistycznym zajmującym się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1 i rozdz. 14.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.6, rozdz. 4, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 3 i rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1, rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1 i rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzystości podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1 (rozdz. 14.1.3).
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.14; rozdz. 14.15.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań</i>	Tak, rozdz. 14.10.

<i>z randomizacją?</i>	
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 14.11.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 14.12.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 14.13.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 8 i rozdz. 14.7.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5 i 6.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 5 i 6, rozdz. 14.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i rozdz. 14.15 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5 i 6, rozdz. 14.5.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie, nie przeprowadzono meta-analizy danych z badań obserwacyjnych i RCT z uwagi na ich wysoką heterogeniczność
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5 i 6, rozdz. 14.5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5 i 6, rozdz. 14.5.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5 i 6, rozdz. 14.5.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdział 5 i 6, rozdz. 14.5.

<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5 i 6, rozdz. 14.5.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Tak, rozdz. 5.2.
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Tak, rozdz. 5.2.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.2.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Tak, rozdz. 5.2.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> <i>Zastosowano:</i> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • meta-analizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network meta-analysis), • metaregresję.	Tak, rozdz. 5.2.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić):</i> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).	Tak, rozdz. 5.2., 5.4 i 6.3.
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Tak, rozdz. 5.2.
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Tak, rozdz. 5.2, rozdz. 10 (ograniczenia).
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 14.5, 14.6.
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 14.5, 14.6.

<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 14.5, 14.6.
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 7 i 14.6.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie zastosowano odmiennej strategii wyszukiwania.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 7 i 14.6.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jak i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Tak, dotyczy również innych schorzeń, w których stosowana jest anakinra.
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działania niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5, 6 i 14.5.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Tak, rozdz. 5, 6 i 14.5.
<i>Czy wyniki meta-analiz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5, 6 i streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdz. 5, 5 i 14.4.
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny</i>	Tak, rozdz. 10.

<i>punktów końcowych?</i>	
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Nie dotyczy, nie było możliwości przeprowadzenia analiz wrażliwości.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Uwzględniono również badania obserwacyjne.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.