

ANEKS DO ANALIZY KLINICZNEJ



ILARIS® (KANAKINUMAB) W LECZENIU AUTOZAPALNYCH ZESPOŁÓW GORĄCZEK NAWROTOWYCH

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 15.11.2021 r. (wersja 1.0)

W dniu 02 czerwca 2022 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.21.2022.TG.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted]

Autorzy:

[Redacted]

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

[Redacted]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15,
02-674 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[Redacted]

Spis treści

ANEKS A.	WYNIKI UZUPEŁNIAJĄCE	9
ANEKS B.	WYNIKI WYSZUKIWANIA	16
	B.1. Strategia wyszukiwania badań.....	16
	B.1.1. Przeszukanie baz bibliograficzno-abstraktowych.....	16
	B.1.2. Przeszukanie dodatkowych źródeł danych	19
	B.2. Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	20
ANEKS C.	SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH.....	39
	C.1. Charakterystyka badań RCT.....	39
	C.1.1. Badania dla KAN.....	39
	C.1.2. Badania dla ANA.....	44
	C.2. Charakterystyka badań nRCT.....	46
	C.3. Charakterystyka badań RWD	60
	C.3.1. Charakterystyka badań RWD oceniających skuteczność i bezpieczeństwo KAN i ANA.....	60
	C.3.2. Charakterystyka badań RWD uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa dla KAN i ANA.....	71
ANEKS D.	SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ	84
	D.1. Badania RCT.....	84
	D.1.1. Badania dla KAN.....	84
	D.1.2. Badania dla ANA.....	90
	D.2. Badania nRCT.....	93
	D.3. Badania RWD	93
	D.4. Opracowania wtórne	96
ANEKS E.	DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....	98
	E.1. Definicje punktów końcowych dotyczących skuteczności	98
	E.2. Kwestionariusze oceniające jakość życia pacjentów uwzględnione w badaniach	101
ANEKS F.	BADANIA KLINICZNE W TOKU	103
ANEKS G.	FORMULARZE WYKORZYSTYWANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ	104
	G.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	104
	G.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)	105

G.3. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych.....	109
G.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR	109
G.4.1. Formularz AMSTAR II.....	109
G.4.2. Przykładowa ocena AMSTAR II.....	112
ANEKS H. FORMULARZE DO EKSTRAKCJI DANYCH Z BADANIA.....	114
H.1. Formularz do charakterystyki badań.....	114
H.2. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	118
H.3. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	118
BIBLIOGRAFIA	119
SPIS TABEL	125
SPIS RYSUNKÓW.....	127

Indeks skrótów

ADA	Adalimumab
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
ANA	Anakinra
AOSD	Choroba Stilla u dorosłych (<i>Adult-onset Still disease</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
CAPS	Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (<i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHQ-PF	Kwestionariusz zdrowia dziecka – formularz dla rodziców (<i>Child Health Questionnaire – Parent Form</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CINCA	Przewlekły niemowlęcy zespół neurologiczno-skórno-stawowy (<i>Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome</i>)
crFMF	Oporna na kolchicynę rodzinna gorączka śródziemnomorska (<i>colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever</i>)
CRP	Białko C-reaktywne (<i>C Reactive Protein</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicine Agency</i>)
ETA	Etanercept
FACIT-F	Ocena funkcjonalna terapii chorób przewlekłych – zmęczenie (<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>)
FCAS	Rodzinny, indukowany zimnem zespół autoimmunologiczny (<i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome</i>)
FCU	Rodzinna pokrzywka indukowana zimnem

(Familial Cold Urticaria)

FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków <i>(Food and Drug Administration)</i>
GKS	Glikokortykosteroidy
HAQ	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia <i>(Health Assessment Questionnaire)</i>
HIDS	Zespół hiperimmunoglobulinemii D <i>(Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome)</i>
i.v.	Dożylnie <i>(intravenously)</i>
IFX	Infliksymab
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia <i>(Intention to Treat Analysis)</i>
JIA	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów <i>(Juvenile Idiopathic Arthritis)</i>
KAN	Kanakinumab
MCID	Minimalna różnica istotna klinicznie <i>(Minimal Clinically Important Difference)</i>
MD	Średnia różnica <i>(Mean Difference)</i>
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia <i>(Modified Intention to Treat Analysis)</i>
MKD	Niedobór kinazy mewalonowej <i>(Mevalonate Kinase Deficiency)</i>
MRI	Rezonans magnetyczny <i>(Magnetic Resonance Imaging)</i>
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie <i>(Number Needed to Harm)</i>
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich <i>(Number Needed To Treat)</i>
NOMID	Noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa <i>(Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease)</i>
nRCT	Badania eksperymentalne bez randomizacji <i>(Non-randomized clinical trial)</i>

OI	Okres Interwencji
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PGA	Ogólna ocena pacjenta/lekarza (<i>Patient/physician Global Assessment</i>)
PK	Punkt końcowy
PLC	Placebo
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
qxw	Terapia podawana w odstępach co x tygodni
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RoB2	Ocena ryzyka błędu systematycznego zaproponowana w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration (<i>Risk of Bias version 2</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RWD	Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (<i>Real World Data</i>)
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	Podskórnice (<i>subcutaneously</i>)
SAA	Surowiczy amyloid A (<i>Serum Amyloid A</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SF-36	Kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów (<i>Short Form Health Survey</i>)
SJIA	Układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (<i>Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis</i>)

- TOC** Tocilizumab
- TRAPS** Gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów
(*Tumor necrosis factor receptor 1 associated periodic syndrome*)
- VAS** Skala wzrokowo-analogowa
(*Visual Analogue Scale*)

Aneks A. Wyniki uzupełniające

W ramach analizy uzupełniającej, ze względu na dużą wartość dowodową (uwzględnienie dużej grupy pacjentów, długi okres obserwacji) przedstawiono wyniki dwóch rejestrów pacjentów (EUROFEVER [1] oraz β -CONFIDENT [2, 3]). Badanie EUROFEVER nie zostało uwzględnione w analizie głównej, ze względu na brak informacji na temat schematu dawkowania KAN. Rejestr β -CONFIDENT został natomiast uwzględniony wyłącznie w analizie bezpieczeństwa. Poniżej przedstawiono wyniki wspomnianych wyżej rejestrów.

Rejestr EUROFEVER

EUROFEVER to wieloośrodkowy rejestr, obejmujący 77 ośrodków z 33 krajów. Jego celem była charakterystyka kliniczna oraz ocena odpowiedzi na leczenie pacjentów z chorobami autozapalnymi. Do badania włączono 496 pacjentów, w tym 121 z FMF, 94 z CAPS, 113 z TRAPS oraz 67 z MKD, leczonych różnymi terapiami, w tym również inhibitorami IL-1. Wyniki przedstawiono po 22 miesiącach od rozpoczęcia rejestracji.

Łącznie terapią KAN leczonych było 55 pacjentów, w tym 52 z CAPS, 2 z HIDS/MKD i 1 z TRAPS, zaś terapią ANA 124 chorych, w tym 61 z CAPS, 33 z TRAPS, 27 z HIDS/MKD oraz 3 z FMF. Ogólną odpowiedź na terapię KAN obserwowano u wszystkich pacjentów leczonych KAN (dla 1 pacjenta z TRAPS nie podano informacji na temat odpowiedzi), przy czym całkowita odpowiedź wystąpiła u 75% chorych z CAPS i 1 z 2 pacjentów z HIDS/MKD. W przypadku ANA, ogólną odpowiedź na leczenie obserwowano u 89–100% pacjentów, zaś odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą wahał się pomiędzy 22% u pacjentów z HIDS/MKD a 100% u pacjentów z FMF (Tabela 1).

Tabela 1.
Odpowiedź na leczenie w badaniu ter Haar 2013 (rejestr EUROFEVER) [1]

Zespół	Wiek w latach; średnia [zakres]	KAN		ANA	
		OI [mies.]	n/N (%)	OI [mies.]	n/N (%)
Ogólna odpowiedź na leczenie					
CAPS			52/52 (100)		60/61 (98)
TRAPS	bd	bd	bd	bd	31/33 (94)
HIDS/MKD			2/2 (100)		24/27 (89)
FMF			bd		3/3 (100)
Częściowa odpowiedź na leczenie					
CAPS			13/52 (25)		21/61 (34)
TRAPS	bd	bd	bd	bd	5/33 (15)
HIDS/MKD			1/2 (50)		18/27 (67)

Zespół	Wiek w latach; średnia [zakres]	KAN		ANA	
		OI [mies.]	n/N (%)	OI [mies.]	n/N (%)
Dobra/całkowita odpowiedź na leczenie					
CAPS			39/52 (75)		39/61 (64)
TRAPS	bd	bd	bd	bd	26/33 (79)
HIDS/MKD			1/2 (50)		6/27 (22)
FMF			bd		3/3 (100)

Wyniki analizy bezpieczeństwa w rejestrze EUROFEVER wskazują na dobry profil bezpieczeństwa obu leków. AE ogółem zareportowano u 10% pacjentów z CAPS przyjmujących KAN oraz 5–33% pacjentów z CAPS, FMF oraz HIDS/MKD przyjmujących ANA. Nie zaobserwowano żadnych AE u pacjentów z TRAPS oraz HIDS/MKD przyjmujących KAN oraz z TRAPS przyjmujących ANA. W grupie pacjentów przyjmujących KAN raportowano aftowe zapalenie jamy ustnej, ciężką infekcję, zaostrzenie zapalenia uchyłków oraz nieznacznie podwyższoną temperaturę ciała, przy czym w każdym przypadku były to pojedyncze zdarzenia, z wyjątkiem aftowego zapalenia jamy ustnej zareportowanego dwukrotnie. Natomiast w grupie przyjmującej ANA zareportowano 3 zdarzenia w postaci skórnych reakcji miejscowych, 2 reakcje anafilaktyczno-podobne oraz pojedyncze zdarzenia o charakterze infekcji i ból głowy (Tabela 2).

Tabela 2.
Wyniki bezpieczeństwa w badaniu ter Haar 2013 (rejestr EUROFEVER) [1]

Punkt końcowy	Zespół	KAN		ANA	
		OI [mies.]	n/N (%)	OI [mies.]	n/N (%)
AE ogółem	CAPS	bd	5/52 (10)	bd	3/61 (5)
	FMF	bd	-	bd	1/3 (33)
	TRAPS	bd	0/1 (0)	bd	0/33 (0)
	MKD	bd	0/2 (0)	bd	4/27 (15)
Skórne reakcje miejscowe	łącznie	bd	1 zdarzenie / 55 (2) pts	bd	3 zdarzenia / 124 pts
Reakcja anafilaktyczno-podobna	łącznie	bd	-	bd	2 zdarzenia / 124 pts
Infekcje	łącznie	bd	-	bd	1 zdarzenie / 124 (1) pts
Ciężkie infekcje	łącznie	bd	1 zdarzenie / 55 (2) pts	bd	-
Aftowe zapalenie jamy ustnej	łącznie	bd	2 zdarzenia / 55 pts	bd	-
Zaostrzenie zapalenia uchyłków	łącznie	bd	1 zdarzenie / 55 (2) pts	bd	-
Nieznacznie podwyższona temperatura ciała	łącznie	bd	1 zdarzenie / 55 (2) pts	bd	-
Ból głowy	łącznie	bd	-	bd	1 zdarzenie / 124 (1) pts

Rejestr β -CONFIDENT

Charakterystyka rejestru β -CONFIDENT została opisana w dokumencie głównym rozdz. 4.3.2. szczegółową charakterystykę przedstawiono w Aneksie (Rozdz. C.3.2 oraz D.3). Łącznie w rejestrze uwzględniono dane 285 pacjentów, w tym 243 (85%) z CAPS, 18 (6%) z atypowym CAPS i 24 pacjentów (8%) z innymi zespołami chorobowymi. Ponad połowa pacjentów (59%) przed włączeniem do rejestru była leczona KAN i/lub innymi inhibitorami IL-1 w ramach badań klinicznych. Średni (SD) okres obserwacji w ramach rejestru wynosił 3,6 roku (1,6).

Wyniki rejestru β -CONFIDENT wskazują na trwałą, długoterminową skuteczność terapii KAN. Po 48 mies. obserwacji, znaczną poprawę choroby raportowało 2,1% pacjentów, niewielką poprawę – 4,2%, natomiast stabilną chorobę – 87,5%. Należy zauważyć, że znaczna część pacjentów otrzymywała terapię KAN już przed włączeniem do rejestru, dlatego wyniki te wskazują długoterminowe utrzymywanie się efektu terapeutycznego (Tabela 3, Rysunek 1). Potwierdzają to wyniki aktywności choroby w podgrupach. W przypadku pacjentów nie przyjmujących wcześniej terapii inhibitorami IL-1 obserwowano wzrost odsetka pacjentów z brakiem objawów choroby. W podgrupie pacjentów przyjmujących wcześniej inhibitory IL-1 zaobserwowano minimalny spadek tego odsetka względem wartości wyjściowych (Rysunek 2).

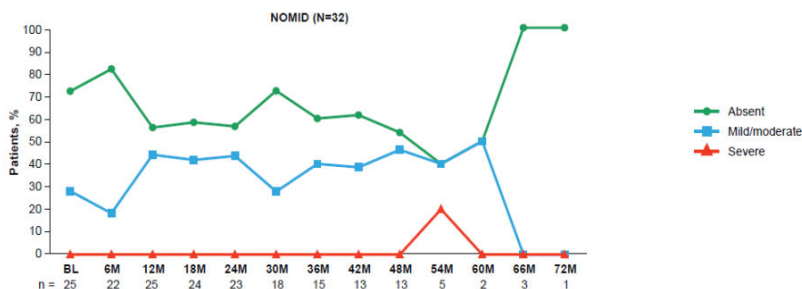
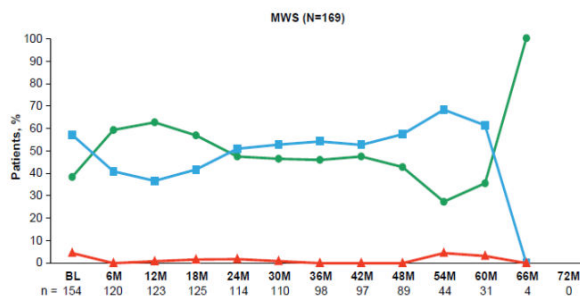
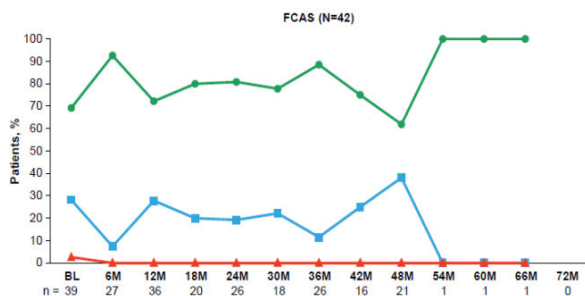
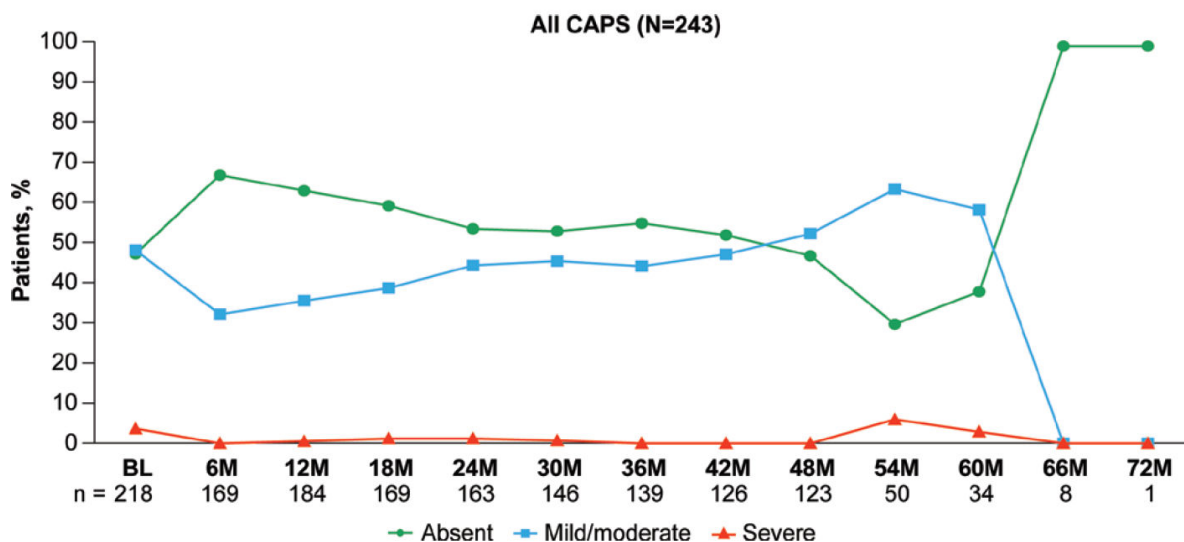
W trakcie trwania badania obserwowano również dalszy spadek stężenia markerów zapalnych (Tabela 3, Rysunek 3).

Tabela 3.
Wyniki skuteczności KAN odnoszące się do oceny aktywności choroby, ogólnej oceny lekarza i markerów zapalnych (rejestr β -CONFIDENT) [2, 3]

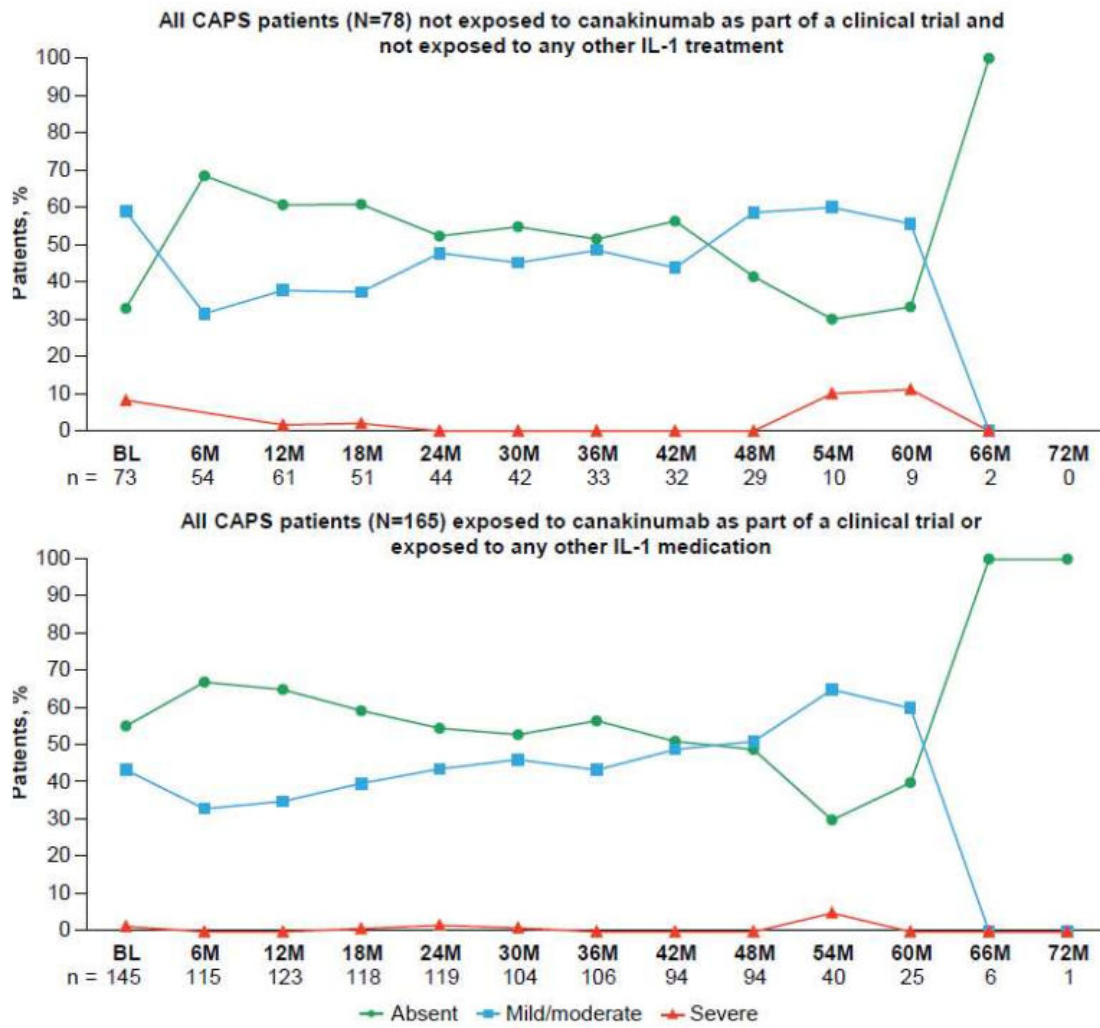
Parametr	baseline	12 mies.	24 mies.	36 mies.	48 mies.	60 mies.
Aktywność choroby w ocenie lekarza (cała populacja uwzględniona w rejestrze) [n/N (%)]						
Brak objawów	120/285 (42,1)	134/216 (62,0)	100/190 (52,6)	88/159 (55,3)	63/135 (46,7)	16/38 (42,1)
Łagodna / umiarkowana	123/285 (43,2)	85/216 (39,4)	85/190 (44,7)	69/159 (43,4)	71/135 (52,6)	20/38 (52,6)
Ciężka	11/285 (3,9)	2/216 (0,9)	2/190 (1,1)	0/159 (0,0)	0/135 (0,0)	1/38 (2,6)
PGA (cała populacja uwzględniona w rejestrze) [n/N (%)]						
Znaczna poprawa	-	29/231 (12,6)	13/195 (6,7)	11/164 (6,7)	3/144 (2,1)	1/43 (2,3)
Niewielka poprawa	-	30/231 (13,0)	14/195 (7,2)	10/164 (6,1)	6/144 (4,2)	2/43 (4,7)
Stabilna choroba	-	147/231 (63,6)	150/195 (76,9)	133/164 (81,1)	126/144 (87,5)	34/43 (79,1)
Nieznaczne pogorszenie	-	18/231 (7,8)	18/195 (9,2)	9/164 (5,5)	7/144 (4,9)	4/43 (9,3)
Znaczne pogorszenie	-	3/231 (1,3)	0/195 (0,0)	0/164 (0,0)	0/144 (0,0)	0/43 (0,0)
Stężenie CRP (cała populacja uwzględniona w rejestrze) [mg/l]						
Liczba pacjentów	245	192	176	137	112	36
Średnia (SD)	12,3 (24,8)	7,1 (11,1)	7,2 (13,8)	6,9 (18,8)	6,8 (16,9)	4,4 (10,9)

Parametr	baseline	12 mies.	24 mies.	36 mies.	48 mies.	60 mies.
Stężenie SAA (cała populacja uwzględniona w rejestrze) [mg/l]						
Liczba pacjentów	185	142	124	106	93	25
Średnia (SD)	31,9 (63,4)	18,1 (40,4)	28,3 (79,2)	18,3 (45,1)	10,2 (19,1)	14,4 (44,3)

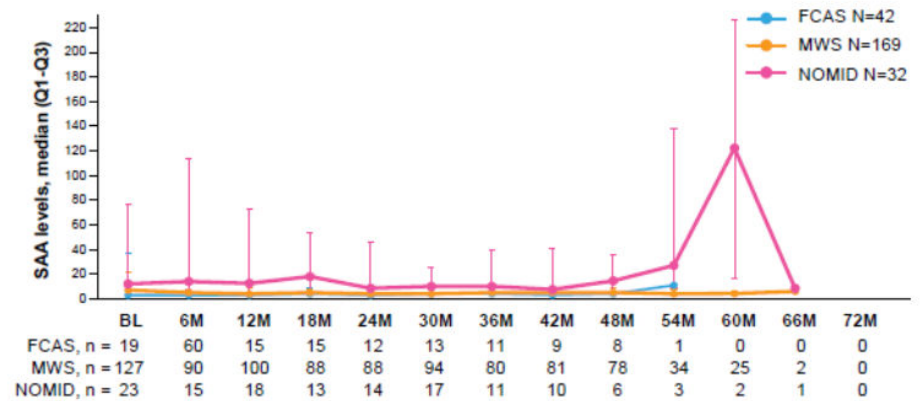
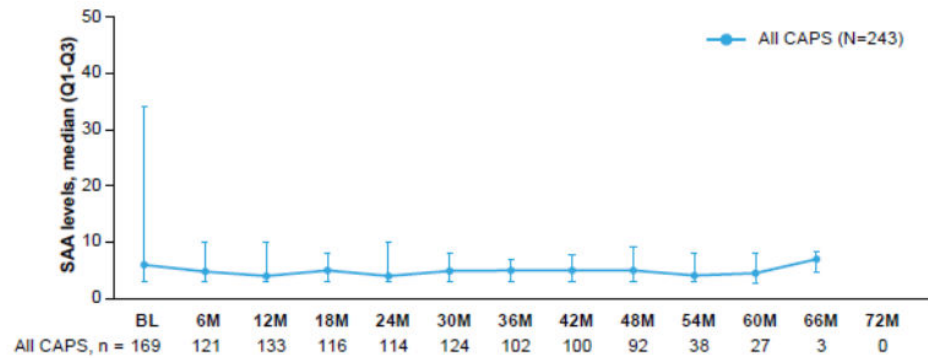
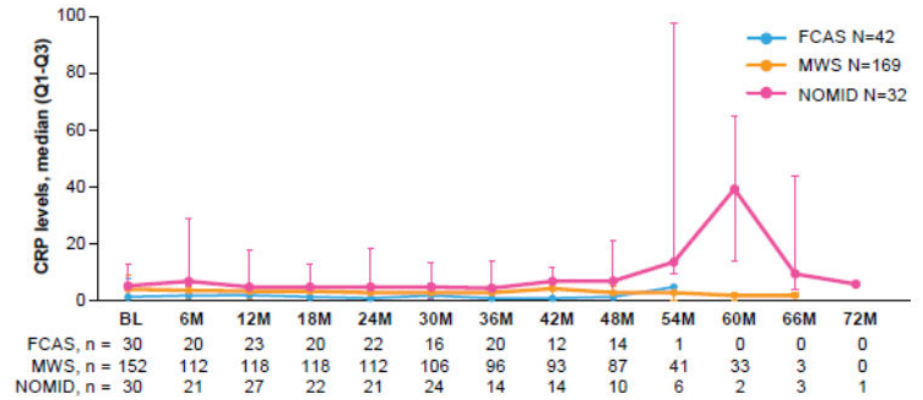
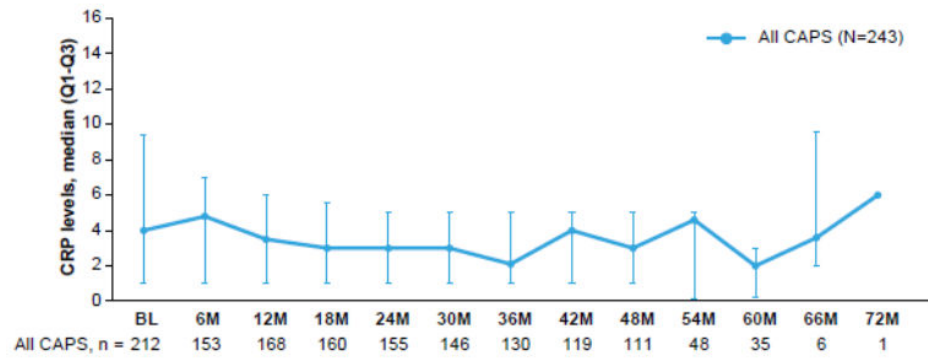
Rysunek 1. Aktywność choroby w ocenie lekarza u pacjentów z CAPS leczonych KAN (rejestr β-CONFIDENT) [4]



Rysunek 2.
Aktywność choroby w ocenie lekarza u pacjentów z CAPS leczonych KAN raportowana w rejestrze β-CONFIDENT z podziałem na podgrupy względem wcześniejszego leczenia KAN [4]



Rysunek 3. Stężenie markerów zapalnych u pacjentów z CAPS leczonych KAN (rejestr β -CONFIDENT) [4]



Wyniki badania słuchu, podczas ostatniej wizyty były nieprawidłowe u 37 pacjentów (3%) w tym u 3 pacjentów z prawidłowymi wynikami badania słuchu na początku badania. W przypadku kolejnych 7 pacjentów, u których wyniki badania słuchu na początku badania były nieprawidłowe, zaobserwowano poprawę słuchu do wartości mieszczących się w normie. Wyniki badania słuchu były niedostępne dla 77% pacjentów, co ograniczało możliwość oceny długoterminowego wpływu KAN na słuch pacjentów (Tabela 4).

Wyniki badań okulistycznych dostępne były tylko dla 16% pacjentów, co podobnie jak w przypadku badania słuchu, ogranicza wnioskowanie na temat skuteczności leczenia dla tego parametru. Podczas ostatniej wizyty w badaniu zaobserwowano nieprawidłowe wyniki badania wzroku u 6 pacjentów, u których wyniki na początku badania były prawidłowe. Dodatkowo, u 2 pacjentów z nieprawidłowym wynikiem badania wzroku na początku badania, zaobserwowano poprawę do wartości mieszczących się w normie (Tabela 4).

Wyniki badań MRI były niedostępne dla 96,5% pacjentów. Na podstawie dostępnych wyników podczas ostatniej wizyty nieprawidłowości w badaniu MRI stwierdzono u 2 pacjentów, u obu wyjściowo wyniki były w normie (Tabela 4).

Tabela 4.
Wyniki oceny słuchu wzroku i MRI u pacjentów z CAPS leczonych KAN (rejestr β -CONFIDENT) [2–4]

Wynik w <i>baseline</i>	Ocena na ostatniej wizycie, n(%)			
	W normie	Nieprawidłowy	Nieznany	Brak danych
Badanie słuchu				
W normie	15 (5,3)	3 (1,1)	1 (0,4)	60 (21,1)
Nieprawidłowy	7 (2,5)	27 (9,5)	0 (0)	54 (18,9)
Nieznany	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1,1)
Brak danych	5 (1,8)	7 (2,5)	0 (0)	103 (36,1)
Badanie wzroku				
W normie	14 (4,9)	6 (2,1)	2 (0,7)	71 (24,9)
Nieprawidłowy	2 (0,7)	3 (1,1)	0 (0)	29 (10,2)
Nieznany	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	6 (2,1)
Brak danych	13 (4,6)	5 (1,8)	0 (0)	133 (46,7)
MRI mózgu				
W normie	1 (0,4)	2 (0,7)	0 (0)	58 (20,4)
Nieprawidłowy	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15 (5,3)
Nieznany	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1,1)
Brak danych	7 (2,5)	0 (0)	0 (0)	199 (69,8)

Aneks B. Wyniki wyszukiwania

B.1. Strategia wyszukiwania badań

B.1.1. Przeszukanie baz bibliograficzno-abstraktowych

Tabela 5.
Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	("Periodic fever" AND (syndromes OR syndrome)) OR (Autoinflammatory AND (disease OR diseases OR syndrome OR syndromes OR fever))	4 729
#2	"Cryopyrin Associated Periodic Syndromes"[MeSH Terms]	475
#3	(Cryopyrin Associated Periodic Syndromes) OR (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome) OR (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes) OR CAPS OR Cryopyrinopathy OR Cryopyrinopathies	12 895
#4	(Familial Cold Autoinflammatory Syndrome) OR (Familial Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome) OR (Familial Cold Induced Autoinflammatory Syndrome) OR FCAS1 OR (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 1) OR FCAS OR (Familial Cold Urticaria) OR (Familial Cold Urticarias)	855
#5	(Muckle-Wells Syndrome) OR (Muckle Wells Syndrome) OR MWS	2 204
#6	(Chronic, Infantile, Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome) OR CINCA OR (CINCA Syndrome)	1 343
#7	(Infantile Onset Multisystem Inflammatory Disease) OR (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) OR (Multisystem Inflammatory Disease, Neonatal-Onset) OR NOMID	736
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	19 295
#9	"Periodic fever, familial, autosomal dominant"	102
#10	"TRAPS" OR (familial Hibernian fever) OR (TNF receptor associated periodic syndrome) OR (Periodic syndrome associated with tumor necrosis factor receptor 1) OR (Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome)	20 524
#11	#9 OR #10	20 524
#12	"familial Mediterranean fever"[MeSH Terms]	3 733
#13	(familial Mediterranean fever) OR MEF OR FMF OR (familial paroxysmal polyserositis) OR (recurrent polyserositis) OR MEFV	10 912
#14	#12 OR #13	10 912
#15	"Mevalonate kinase deficiency"[MeSH Terms]	219
#16	(Mevalonate kinase deficiency) OR (mevalonic aciduria) OR MKD OR MVA	4 859
#17	mevalonicaciduria OR HIDS OR HyperIgD OR (Hyperimmunoglobulin D syndrome) OR (Hiper IgD periodic fever syndrome)	637
#18	#15 OR #16 OR #17	5 071
#19	#8 OR #11 OR #14 OR #18	53 693

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#20	Canakinumab OR Ilaris OR ACZ885 OR ACZ-885 OR (ACZ 885) OR C541220 OR L04AC08 OR (anti-human interleukin 1beta) OR (human clone ACZ885 heavy chain V region)	877
#21	Anakinra OR Kineret OR (Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein) OR Antril	6 339
#22	#20 OR #21	6 901
#23	#19 AND #22	831
Data przeszukania: 05.03.2021		
Data ostatniego przeszukania aktualizacyjnego: 25.10.2021 r.		

Tabela 6.
Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	('periodic fever' AND (syndromes OR syndrome) OR (autoinflammatory AND (disease OR diseases OR syndrome OR syndromes OR fever))) AND [embase]/lim	9 594
#2	'Cryopyrin Associated Periodic Syndromes'/exp AND [embase]/lim	2 027
#3	('Cryopyrin Associated Periodic Syndromes' OR 'Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome' OR 'Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes' OR CAPS OR Cryopyrinopathy OR Cryopyrinopathies) AND [embase]/lim	10 972
#4	'Familial Cold Autoinflammatory Syndrome'/exp AND [embase]/lim	542
#5	('Familial Cold Autoinflammatory Syndrome' OR 'Familial Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome' OR 'Familial Cold Induced Autoinflammatory Syndrome' OR FCAS1 OR 'Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 1' OR FCAS OR 'Familial Cold Urticaria' OR 'Familial Cold Urticarias') AND [embase]/lim	773
#6	'muckle-wells syndrome'/exp AND [embase]/lim	762
#7	('Muckle-Wells Syndrome' OR 'Muckle Wells Syndrome' OR MWS) AND [embase]/lim	2 144
#8	'cinca syndrome'/exp AND [embase]/lim	1 529
#9	('Chronic, Infantile, Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome' OR CINCA OR 'CINCA Syndrome') AND [embase]/lim	1 996
#10	'neonatal onset multisystem inflammatory disease'/exp AND [embase]/lim	1 529
#11	('Infantile Onset Multisystem Inflammatory Disease' OR 'Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease' OR 'Multisystem Inflammatory Disease, Neonatal-Onset' OR NOMID) AND [embase]/lim	385
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	21 793
#13	'familial hibernian fever'/exp AND [embase]/lim	1 023
#14	(TRAPS OR 'familial Hibernian fever' OR 'Periodic fever, familial, autosomal dominant' OR 'TNF receptor associated periodic syndrome' OR 'Periodic syndrome associated with tumor necrosis factor receptor 1' OR 'Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome') AND [embase]/lim	14 615
#15	#13 OR #14	14 615
#16	'familial mediterranean fever'/exp AND [embase]/lim	5 704
#17	('familial mediterranean fever' OR MEF OR FMF OR 'familial paroxysmal polyserositis' OR 'recurrent polyserositis' OR MEFV) AND [embase]/lim	15 362
#18	#16 OR #17	15 362
#19	'Mevalonate kinase deficiency'/exp AND [embase]/lim	1 051

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#20	('Mevalonate kinase deficiency' OR 'mevalonic aciduria' OR MKD OR MVA) AND [embase]/lim	11 026
#21	'hyperimmunoglobulin d syndrome'/exp AND [embase]/lim	640
#22	(mevalonicaciduria OR HIDS OR HyperIgD OR 'Hyperimmunoglobulin D syndrome' OR 'Hiper IgD periodic fever syndrome') AND [embase]/lim	596
#23	#19 OR #20 OR #21 OR #22	11 680
#24	#12 OR #15 OR #18 OR #23	58 518
#25	'canakinumab'/exp AND [embase]/lim	3 329
#26	(Canakinumab OR Ilaris OR ACZ885 OR ACZ-885 OR 'ACZ 885' OR C541220 OR L04AC08 OR 'anti-human interleukin 1beta' OR 'human clone ACZ885 heavy chain V region') AND [embase]/lim	3 424
#27	#25 OR #26	3 424
#28	'interleukin 1 receptor antagonist protein'/exp AND [embase]/lim	13 417
#29	(Anakinra OR Kineret OR 'Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein' OR Anril) AND [embase]/lim	9 620
#30	#28 OR #29	21 912
#31	#27 OR #30	23 601
#32	#24 AND #31	2 885
Data pierwotnego przeszukania: 05.03.2021		
Data ostatniego przeszukania aktualizacyjnego: 25.10.2021 r.		

Tabela 7.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	("Periodic fever" AND (syndromes OR syndrome)) OR (Autoinflammatory AND (disease OR diseases OR syndrome OR syndromes OR fever))	162
#2	MeSH descriptor: [Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes] explode all trees	20
#3	(Cryopyrin Associated Periodic Syndromes) OR (Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome) OR (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes) OR CAPS OR Cryopyrinopathy OR Cryopyrinopathies	1 228
#4	(Familial Cold Autoinflammatory Syndrome) OR (Familial Cold-Induced Autoinflammatory Syndrome) OR (Familial Cold Induced Autoinflammatory Syndrome) OR FCAS1 OR (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 1) OR FCAS OR (Familial Cold Urticaria) OR (Familial Cold Urticarias)	15
#5	(Muckle-Wells Syndrome) OR (Muckle Wells Syndrome) OR MWS	75
#6	(Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome) OR CINCA OR (CINCA Syndrome)	3 855
#7	(Infantile Onset Multisystem Inflammatory Disease) OR (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) OR (Multisystem Inflammatory Disease, Neonatal-Onset) OR NOMID	16
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #5 OR #6 OR #7	5 233
#9	"Periodic fever, familial, autosomal dominant"	0
#10	"TRAPS" OR (familial Hibernian fever) OR (TNF receptor associated periodic syndrome) OR (Periodic syndrome associated with tumor necrosis factor receptor 1) OR (Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome)	321

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#11	#9 OR #10	321
#12	MeSH descriptor: [Familial Mediterranean Fever] explode all trees	47
#13	(familial mediterranean fever) OR MEF OR FMF OR (familial paroxysmal polyserositis) OR (recurrent polyserositis) OR MEFV	446
#14	#12 OR #13	446
#15	MeSH descriptor: [Mevalonate Kinase Deficiency] explode all trees	1
#16	(Mevalonate kinase deficiency) OR (mevalonic aciduria) OR MKD OR MVA	917
#17	mevalonicaciduria OR HIDS OR HyperIgD OR (Hyperimmunoglobulin D syndrome) OR (Hiper IgD periodic fever syndrome)	32
#18	#15 OR #16 OR #17	923
#19	#8 OR #11 OR #14 OR #18	6 773
#20	Canakinumab OR Ilaris OR ACZ885 OR ACZ-885 OR (ACZ 885) OR C541220 OR L04AC08 OR (anti-human interleukin 1beta) OR (human clone ACZ885 heavy chain V region)	335
#21	MeSH descriptor: [Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein] explode all trees	312
#22	Anakinra OR Kineret OR (Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein) OR Anril	812
#23	#20 OR #21 OR #22	1 115
#24	#19 AND #23	133
Data pierwotnego przeszukania: 05.03.2021 Data ostatniego przeszukania aktualizacyjnego: 25.10.2021 r.		

B.1.2. Przeszukanie dodatkowych źródeł danych

Tabela 8.
Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych i agencji rządowych

Źródło informacji medycznej	Włączone dodatkowe prace
Strony raportujące wyniki badań klinicznych	
FDA	4
EMA	4
Clinicaltrials.gov	12
EU Clinical Trials Register	17
American Autoimmuno Related Diseases Association (AARDA) https://www.aarda.org/	0
Autoinflammatory Alliance http://www.nomidalliance.org	8
ORPHANET https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php	0
Data przeszukania: 04.03.2021 r. Data przeszukania aktualizacyjnego: 12.05.2021 r.	

B.2. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 9.
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Aksent jevich 2009	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	N Engl J Med. 2009 Jun 4;360(23):2426-37. doi: 10.1056/NEJMoa0807865
1.	Andres. 2019	Populacja	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia	Expert Opinion on Orphan Drugs. 2019;7:399-406
2.	Bonsergent 2017	Populacja	Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów	European Journal of Hospital Pharmacy. 2017;24:A144
3.	Garg 2019	Populacja	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia	Rheumatol Adv Pract. 2019 Feb 12;3(1):rkz004. doi: 10.1093/rap/rkz004. eCollection 2019
4.	Harrison 2015	Populacja	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia	Pediatric Rheumatology. 2015; 13(Suppl 1): P189
5.	Leslie 2006	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	Arch Dermatol. 2006 Dec;142(12):1591-7. doi: 10.1001/archderm.142.12.1591
6.	Malcova 2021	Populacja	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia	Frontiers in Pharmacology. 2021 Jan 26;11:619273: doi: 10.3389/fphar.2020.619273
7.	Sota 2018	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	Clin Rheumatol. 2018 Aug;37(8):2233-2240. doi: 10.1007/s10067-018-4119-x. Epub 2018 May 17.
8.	Sozeri 2016	Populacja	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia	Annals of the Rheumatic Diseases. 2016;75:764-765
9.	Subedi 2017	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	Arthritis and Rheumatology. 2017;69 (suppl. 10)
10.	Abbara 2017	Interwencja/ Komparator	Brak analizowanej interwencji oraz komparatora	Joint Bone Spine. 2017 Mar;84(2):159-162. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.02.021. Epub 2016 May 26.
11.	Bader-Meunier . 2011	Interwencja/ Komparator	Brak informacji o dawkowaniu	Clinical and Experimental Rheumatology. 2011;29:372
12.	Berard 2020	Interwencja/ Komparator	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Annals of the Rheumatic Diseases. 2020;79:838-839
13.	Cakan 2018	Interwencja/ Komparator	Brak analizy ocenianej interwencji /komparatora	Pediatric Rheumatology. 2018;16 (52): P185
14.	Chandrakasan 2014	Interwencja/ Komparator	Z wyjątkiem jednego pacjenta, brak ocenianej interwencji	Journal of Clinical Immunology. 2014;34:104-113
15.	Corbeto 2019	Interwencja/ Komparator	Brak analizowanej interwencji/ komparatora	Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78:1971-1972
16.	Fingerhutova 2018	Interwencja/ Komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/ komparatora	Arthritis and Rheumatology. 2018;70:2518-2519
17.	Grimwood 2015	Interwencja/ Komparator	Nieodpowiedni schemat leczenia (doraźne)	Rheumatology (Oxford). 2015 Sep;54(9):1749-51. doi: 10.1093/rheumatology/kev111. Epub 2015 Jun 14.
18.	Houx 2015	Interwencja/ Komparator	Brak informacji o dawkowaniu	Arthritis and Rheumatology. 2015;67:3027-3036
19.	Özçakar. 2012	Interwencja/ Komparator	Infliksymab, u jednego pts po niepowodzeniu IFX zastosowano ANA	Clinical Rheumatology. 2012;31:1267-1271

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
20.	Ozen 2017	Interwencja/ Komparator	Brak informacji o dawkowaniu	Arthritis Care Res (Hoboken). 2017 Apr;69(4):578-586. doi: 10.1002/acr.23120. Epub 2017 Mar 3.
21.	Ozturk 2011	Interwencja/ Komparator	Brak analizowanej interwencji w przeglądzie systematycznym	Clin Exp Rheumatol. 2011 Jul-Aug;29(4 Suppl 67):S77-86. Epub 2011 Sep 27.
22.	Papa 2021	Interwencja/ Komparator	Brak informacji o dawkowaniu	J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Feb;9(2):783-791.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.053. Epub 2020 Nov 9.
23.	Pastore 2014	Interwencja/ Komparator	Wyniki raportowane łącznie dla pacjentów leczonych ANA/KAN.	Clinical and Experimental Rheumatology. 2014;32:S63-S66
24.	Rogers 2018	Interwencja/ Komparator	Brak analizy ocenianej interwencji/ komparatora	Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2018;59 (9): 2190
25.	Sag 2020	Interwencja/ Komparator	Brak wyników w podgrupach względem leczenia	Annals of the Rheumatic Diseases. 2020;79:179-180
26.	Salugina 2020	Interwencja/ Komparator	Brak wyników w podgrupach względem leczenia	Annals of the Rheumatic Diseases. 2020;79:1227
27.	Wu 2015	Interwencja/ Komparator	Brak analizowanej interwencji w przeglądzie systematycznym	Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 20;(3):CD010893. doi: 10.1002/14651858.CD010893.pub2.
28.	Akar 2018	Punkty końcowe	Brak informacji o liczbie pacjentów przyjmujących KAN i ANA - brak możliwości przedstawienia punktów końcowych dla wymienionych grup osobno	Arthritis Care Res (Hoboken). 2018 Jul;70(7):1090-1094. doi: 10.1002/acr.23446. Epub 2018 Apr 24.
29.	Arostegui 2018	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Arostegui 2017	Pediatrics. 2018;141 (1 MeetingAbstract) 270; DOI: https://doi.org/10.1542/peds.141.1_MeetingAbstract.270
30.	Babaoglu 2018	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Annals of the Rheumatic Diseases. 2018;77:507-508
31.	Balci 2020	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Indian Pediatr. 2020 Jul 15;57(7):637-640.
32.	Barut 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Arthritis and Rheumatology. 2017;69 (suppl 10)
33.	Ben Zvi 2015	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Pediatric Rheumatology. 2015;13:107DUMMY
34.	Brogan 2015	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa, brak dodatkowych punktów końcowych	Pediatric Rheumatology. 2015;13:83DUMMY
35.	Brogan 2016	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa, brak dodatkowych punktów końcowych	Annals of the Rheumatic Diseases. 2016;75:620-621
36.	Caorsi 2011	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Pediatric Rheumatology. 2011; 9(Suppl 1):P22 doi: 10.1186/1546-0096-9-s1-p22
37.	Caorsi 2013	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Annals of the Rheumatic Disease. 2013;71 (suppl 3), doi: http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-eular.1189
38.	Caroli 2007	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Rheumatology (Oxford). 2007 Mar;46(3):473-8. doi: 10.1093/rheumatology/kel269. Epub 2006 Aug 18.
39.	Cekic 2020	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Pediatric Rheumatology. 2020;18 (suppl 2): 82

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
40.	De Pieri 2015	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Clinical and Experimental Rheumatology. 2015;33:437-442
41.	Eren Akarcan 2020	Punkty końcowe	Brak wyników dot. bezpieczeństwa	Rheumatol Int. 2020 Jan;40(1):161-168. doi: 10.1007/s00296-019-04366-w. Epub 2019 Jul 4.
42.	Eskola 2018	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Acta Paediatr. 2018 Apr;107(4):577-580. doi: 10.1111/apa.14217. Epub 2018 Feb 5.
43.	Espandar 2014	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Can J Ophthalmol. 2014 Jun;49(3):304-6. doi: 10.1016/j.jcjo.2014.01.007.
44.	EUCTR2006-005455-15-DE 2007	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005455-15-DE . 2007
45.	EUCTR2006-005455-15-Outside-EU/EEA 2012	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005455-15-Outside-EU/EEA . 2012
46.	EUCTR2010-020061-24-GB 2010	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020061-24-GB . 2010;:
47.	Hawkins 2003	Punkty końcowe	Brak punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa ANA	N Engl J Med. 2003 Jun 19;348(25):2583-4. doi: 10.1056/NEJM200306193482523
48.	Hawkins 2004	Punkty końcowe	Brak analizy punktów końcowych (niewystarczające dane)	Arthritis Rheum. 2004 Feb;50(2):607-12. doi: 10.1002/art.20033.
49.	Hittinger 2018	Punkty końcowe	Brak ocenianych pkt końcowych	Pediatric Rheumatology. 2018; 16(Suppl 2): 52
50.	Hur 2019	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Arthritis and Rheumatology. 2019;71:2160-2162
51.	Kalabus 2015	Punkty końcowe	Farmakokinetyka	Pediatric Rheumatology. 2015;13:36DUMMY
52.	Kilic 2015	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Pediatric Rheumatology. 2015;13:112DUMMY
53.	Kone-Paut 2017	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Arthritis and rheumatology. 2018;70:1558-1559
54.	Kostik 2015	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Pediatric Rheumatology. 2015;13:146DUMMY
55.	Kuemmerle-Deschner 2015	Punkty końcowe	Brak punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo	Pediatr Rheumatol Online J. 2015 Nov 4;13(1):43. doi: 10.1186/s12969-015-0041-9.
56.	Kuemmerle-Deschner 2011	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych (publ. dodatkowa do badania Kuemmerle-Deschner 2013)	Arthritis Rheum. 2011 Mar;63(3):840-9. doi: 10.1002/art.30149.
57.	Lachmann 2009	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Arthritis and Rheumatism. 2009;60:1482
58.	Lachmann 2013	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Pediatric Rheumatology. 2013; 11(Suppl 1): A269
59.	Lachmann 2015	Punkty końcowe	Publ kacja dodatkowa, brak dodatkowych punktów końcowych	Pediatric Rheumatology. 2015;13:56DUMMY
60.	Lachmann 2016	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Annals of the rheumatic diseases. 2016;75:616

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
61.	Lachmann 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Annals of the rheumatic diseases. 2019;78:207-208
62.	Lauro 2007	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Anesthesia and Analgesia. 2007;105:351-357
63.	Leinonen 2014	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Pediatric Rheumatology. 2014; 12(Suppl 1): P76
64.	Mart 2020	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	Annals of Clinical and Analytical Medicine. 2020; 11(4):268-271
65.	Mulders-Manders 2018	Punkty końcowe	Brak punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo	Orphanet J Rare Dis. 2018 Apr 20;13(1):59. doi: 10.1186/s13023-018-0799-1.
66.	Onuora 2017	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Nat Rev Rheumatol. 2017 Jan;13(1):2. doi: 10.1038/nrrheum.2016.205. Epub 2016 Dec 8.
67.	Ozen 2011	Punkty końcowe	Brak punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo	J Rheumatol. 2011 Mar;38(3):516-8. doi: 10.3899/jrheum.100718. Epub 2010 Dec 15.
68.	Ozen 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Ann Rheum Dis. 2020 Sep 28;annrheumdis-2020-218942. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218942.
69.	Quillinan 2011	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Ann Rheum Dis. 2011 Sep;70(9):1692-3. doi: 10.1136/ard.2010.144279. Epub 2011 Mar 6.
70.	Román 2019	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78:1001
71.	Sgouropoulou 2018	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Pediatric Rheumatology. 2018;16 (suppl 2): 52
72.	Silveira 2019	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78:1954
73.	Sobolewska 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Journal of Rheumatology. 2016;43:1101-1106
74.	Stankovic Stojanovic 2012	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Nephrol Dial Transplant. 2012 May;27(5):1898-901. doi: 10.1093/ndt/gfr528. Epub 2011 Sep 19.
75.	Tanatar 2019	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78:962
76.	Tilson 2013	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Orphanet J Rare Dis. 2013 Sep 10;8:139. doi: 10.1186/1750-1172-8-139.
77.	Torene 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.	Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):303-309. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209335. Epub 2016 Jul 29.
78.	Tran 2012	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.	Semin Arthritis Rheum. 2012 Dec;42(3):327-31. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.03.005. Epub 2012 Apr 17.
79.	van der Hilst 2008	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.	Medicine (Baltimore). 2008 Nov;87(6):301-310. doi: 10.1097/MD.0b013e318190cfb7.
80.	Varan 2019	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych osobno dla KAN i ANA	Clin Rheumatol. 2019 Apr;38(4):1125-1130. doi: 10.1007/s10067-018-4384-8. Epub 2018 Dec 10.
81.	Varan 2019	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych osobno dla KAN i ANA	Mod Rheumatol. 2019 Mar;29(2):363-366. doi: 10.1080/14397595.2018.1457469. Epub 2018 Apr 27.
82.	Wiesik-Szewczyk. 2019	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78:2020

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
83.	Wittkowski 2011	Punkty końcowe	Analiza różnych badań, których wyniki zostały uwzględnione w niniejszej analizie	Ann Rheum Dis. 2011 Dec;70(12):2075-2081. doi: 10.1136/ard.2011.152496. Epub 2011 Sep 8.
84.	Yazilitaş 2019	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Iranian Journal of Pediatrics. 2019; 29 (4); e84652
85.	Youngstein 2017	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Rheumatology (Oxford). 2017 Dec 1;56(12):2102-2108. doi: 10.1093/rheumatology/kex305.
86.	Lachmann 2017	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Pediatric rheumatology. 2017;15:
87.	Cartwright 2011	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do Kuemmerle-Deschner 2011 (NCT00685373), brak dodatkowych PK	Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011;127:AB226
88.	Lachmann 2010	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do Kuemmerle-Deschner 2011 (NCT00685373), dodatkowych punktów końcowych	Journal of Clinical Rheumatology. 2010;16:S93
89.	Lachmann 2010	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do Kuemmerle-Deschner 2011 (NCT00685373), dodatkowych PK	Arthritis and Rheumatism. 2010;62:895
90.	Lachmann 2010	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania REMITTER, brak dodatkowych PK	Rheumatology. 2010;49:i63-i64
91.	Lachmann 2010	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do Kuemmerle-Deschner 2011 (NCT00685373), brak dodatkowych PK	International Journal of Rheumatic Diseases. 2010;13:16
92.	Deschner 2009	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do Kuemmerle-Deschner 2011 (NCT00685373), brak dodatkowych PK	Arthritis and Rheumatism. 2009;60:2056
93.	Hoffman 2006	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych	Nature Clinical Practice Rheumatology. 2006;2:646-647
94.	Kuemmerle-Deschner 2009	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do Kuemmerle-Deschner 2011 (NCT00685373), brak dodatkowych PK	Arthritis Research and Therapy. 2010;13: 1483
95.	Leslie 2010	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do Kuemmerle-Deschner 2011 (NCT00685373), brak dodatkowych PK	Journal of Investigative Dermatology. 2010;130:S9
96.	Quartier 2010	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do Kuemmerle-Deschner 2011 (NCT00685373), brak dodatkowych PK	Arthritis and Rheumatism. 2010;62:1435
97.	Anton 2015	Metodyka	Liczba pacjentów włączonych do badania <10	Clin Exp Rheumatol. 2015 Nov-Dec;33(6 Suppl 94):S67-71. Epub 2015 Aug 5
98.	Başaran 2015	Metodyka	Liczba pacjentów włączonych do badania <10	Mod Rheumatol. 2015 Jul;25(4):621-4. doi: 10.3109/14397595.2014.987437. Epub 2014 Dec 22
99.	Biswas 2010	Metodyka	Liczba pacjentów włączonych do badania <10	International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2010;74:553-555

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
100.	Chang 2014	Metodyka	Liczba pacjentów włączonych do badania <10	Arthritis Rheumatol. 2014 Nov;66(11):3227-32. doi: 10.1002/art.38811
101.	Gattorno 2007	Metodyka	Liczba pacjentów włączonych do badania <10	Arthritis and Rheumatism. 2007;56:3138-3148
102.	Gattorno 2008	Metodyka	Liczba pacjentów włączonych do badania <10	Arthritis Rheum. 2008 May;58(5):1516-20. doi: 10.1002/art.23475
103.	Marsaud 2014	Metodyka	Liczba pacjentów włączonych do badania <10	J Rheumatol. 2014 Aug;41(8):1721-2. doi: 10.3899/jrheum.131291
104.	Meinzer 2011	Metodyka	Liczba pacjentów włączonych do badania <10	Semin Arthritis Rheum. 2011 Oct;41(2):265-71. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.003. Epub 2011 Feb 1.
105.	NCT01105507	Metodyka	Liczba pacjentów włączonych do badania <10	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01105507
106.	Sendogan 2019	Metodyka	Liczba pacjentów włączonych do badania <10	Transplant Proc. 2019 Sep;51(7):2292-2294. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.03.049. Epub 2019 Aug 7.
107.	Trabulus 2018	Metodyka	Liczba pacjentów włączonych do badania <10	Clin Transplant. 2018 Aug;32(8):e13345. doi: 10.1111/ctr.13345. Epub 2018 Jul 22.
108.	Vana 2017	Metodyka	Liczba pacjentów włączonych do badania <10	Current Pediatric Research. 2017;21:646-651
109.	Yildirim 2018	Metodyka	Liczba pacjentów włączonych do badania <10	J Nephrol. 2018 Jun;31(3):453-455. doi: 10.1007/s40620-018-0475-5. Epub 2018 Feb 14.
110.	Hoffman 2004	Metodyka	Liczba pacjentów włączonych do badania <10	N Engl J Med. 2009 Jun 4;360(23):2426-37. doi: 10.1056/NEJMoa0807865.
111.	Ahmadi 2011	Metodyka	Badanie nieinterwencyjne, przedstawienie charakterystyki pacjentów rekrutowanych do 4 badań	Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2011;145:295-302
112.	Bachmeyer 2016	Metodyka	List do wydawcy w nawiązaniu do opublikowanego opisu przypadku	Internal Medicine. 2016;55:1237
113.	Berkun 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Israel Medical Association Journal. 2016;18:221-224
114.	Dinarello 2018	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Curr Otorhinolaryngol Rep. 2018;6(1):1-14. doi: 10.1007/s40136-018-0181-9. Epub 2018 Mar 7.
115.	Finetti 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Orphanet Journal of Rare Diseases. 2016;11:1-11
116.	Gençpinar. 2012	Metodyka	Opis dwóch przypadków, u jednego pacjenta stosowano ANA, nie oceniano skuteczności leczenia	Turkish Journal of Pediatrics. 2012;54:641-644
117.	Gram 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Curr Opin Chem Biol. 2016 Jun;32:1-9. doi: 10.1016/j.cbpa.2015.12.003. Epub 2015 Dec 23.
118.	Jesus 2012	Metodyka	Badanie nieinterwencyjne, przedstawienie charakterystyki pacjentów, diagnostyka	Journal of Clinical Immunology. 2012;32:922-932
119.	Kuemmerle-Deschner 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78:156-157
120.	Lachmann 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. 2017;31:596-609

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
121.	Lainka 2010	Metodyka	Opis przypadku	Klinische Padiatrie. 2010;222:356-361
122.	Mueller 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Skinmed. 2013 Mar-Apr;11(2):80-3.
123.	Ozen 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2017;47:115-120
124.	Ozkan 2017	Metodyka	Punkty końcowe dostępne dla 1 pacjenta.	J Pak Med Assoc. 2017 Jun;67(6):945-947.
125.	Portincasa 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Curr Med Chem. 2016;23(1):60-86. doi: 10.2174/0929867323666151117121706.
126.	Sacré 2008	Metodyka	Opis przypadku	Journal of Rheumatology. 2008;35:357-358
127.	Sag 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Current Rheumatology Reports. 2017; 19(7):41. doi: 10.1007/s11926-017-0670-8
128.	Salugina 2014	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Pediatric Rheumatology. 2014;12: P267, doi: 10.1186/1546-0096-12-S1-P267
129.	Scott 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	BioProcess International. 2016;14 (1): 8
130.	Siebert 2008	Metodyka	Opis przypadku	Rheumatology. 2008;47:228-229
131.	Suticen 2021	Metodyka	Brak możliwości oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa osobno dla KAN i ANA	Clin Rheumatol. 2021 Feb 1. doi: 10.1007/s10067-021-05617-7.
132.	Belkhir 2007	Metodyka	Opis przypadku	Ann Intern Med. 2007 Jun 5;146(11):825-6. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00023.
133.	Brizi 2012	Metodyka	Opis przypadku	Ann Intern Med. 2012 Jun 19;156(12):907-8. doi: 10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00027.
134.	Callejas 2007	Metodyka	Opis przypadku	Clin Rheumatol. 2007 Apr;26(4):576-7. doi: 10.1007/s10067-005-0168-z. Epub 2006 Jan 27.
135.	Cordoro 2017	Metodyka	Opis przypadku	JAMA Dermatology. 2017;153:106-108
136.	Goldbach-Mansky 2007	Metodyka	Opis przypadku	Arthritis Rheum. 2007 Jun;56(6):2099-101; author reply 2101-2. doi: 10.1002/art.22561.
137.	Macejová 2015	Metodyka	Opis przypadku	Isr Med Assoc J. 2015 Jun;17(6):389-91.
138.	Madan 2010	Metodyka	Opis przypadku.	Clin Exp Dermatol. 2010 Oct;35(7):752-5. doi: 10.1111/j.1365-2230.2010.03817.x.
139.	Leone 2019	Metodyka	Opis przypadku	Reumatismo. 2019 Apr 1;71(1):53-55. doi: 10.4081/reumatismo.2019.1142.
140.	Metyas 2006	Metodyka	Opis przypadku	J Rheumatol. 2006 Oct;33(10):2085-7. Epub 2006 Sep 15.
141.	Salugina 2020	Metodyka	Opis przypadku	Pediatric Rheumatology. 2020;18:
142.	Simon 2004	Metodyka	Opis przypadku	Am J Med. 2004 Aug 1;117(3):208-10. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.02.039.
143.	Tsatsos 2013	Metodyka	Opis przypadku	Br J Ophthalmol. 2013 Aug;97(8):1081-2. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303429. Epub 2013 Jun 5.
144.	Aktay Ayaz 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2016;75:268
145.	Aladbe 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11 (suppl 1): A114

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
146.	Alehashemi 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatology. 2019;71:1371-1374
147.	Alehashemi 2020	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatology. 2020;72:2324-2325
148.	Alghamdi 2017	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Clin Rheumatol. 2017 Aug;36(8):1707-1713. doi: 10.1007/s10067-017-3715-5. Epub 2017 Jun 18.
149.	Anton 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;72: THU0490
150.	Anton 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11 (suppl 2): P320
151.	Arnold 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Value in Health. 2011;14:A73
152.	Arostegui 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74:401
153.	Arostegui 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2015;13:55DUMMY
154.	Arostegui 2013	typ publikacji	abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2013;65:S759
155.	Azizi 2016	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Iran J Allergy Asthma Immunol. 2016 Dec;15(6):430-444.
156.	Babaoglu 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2018;77:1158
157.	Bachove 2014	typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Open Access Rheumatol. 2014 Mar 3;6:15-25. doi: 10.2147/OARRR.S46017. eCollection 2014.
158.	Bader-Meunier . 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatrics. 2011;128:e152-e159
159.	Bader-Meunier . 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2011;9: 1-2, doi: 10.1186/1546-0096-9-S1-P12
160.	Barranco 2016	Typ publikacji	Notatka prasowa	Nat Rev Rheumatol. 2016 Aug;12(8):436. doi: 10.1038/nrrheum.2016.106. Epub 2016 Jun 23.
161.	Barut 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2017;15:97
162.	Basaran 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;73: FRI0555, doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1694
163.	Bender 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2017;76:423-424
164.	Ben Zvi 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric rheumatology. 2013;11 (Suppl 1): A35, doi: 10.1186/1546-0096-11-S1-A35
165.	Ben-Zvi 2014	Typ publikacji	Praca poglądowa	Isr Med Assoc J. 2014 May;16(5):271-3.
166.	Bibalo 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2011;9: 1-1, doi: 10.1186/1546-0096-9-S1-P1
167.	Blank 2020	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2020;79:1211
168.	Boiu 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2011;9 (suppl 1): P306
169.	Boiu 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Disease. 2013;71: AB1201
170.	Boiu 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11 (suppl 1): A216
171.	Brik 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;72:
172.	Brogan 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2017;15 (suppl 4): 77

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
173.	Brogan 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2017;15 (suppl 10): 2380
174.	Brogan 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and rheumatology. Conference: american college of rheumatology/association of rheumatology health professionals annual scientific meeting, ACR/ARHP 2016. United states. Conference start: 20161111. Conference end: 20161116. 2016;68:4287-4288
175.	Brogan 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and rheumatology. Conference: american college of rheumatology/association of rheumatology health professionals annual scientific meeting, ACR/ARHP 2016. United states. Conference start: 20161111. Conference end: 20161116. 2016;68:3106-3108
176.	Brunner 2015	Typ publikacji	Komentarz do artykułu	Arthritis and Rheumatology. 2015;67:857-858
177.	Buhl 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2015;13:186DUMMY
178.	Bujan Rivas 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;72 (Suppl 3):A326-A326
179.	Bujan Rivas 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11 (Suppl 1): A129
180.	Cakan 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2017;15:187-188
181.	Calvo 2011	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	Clinical and Experimental Rheumatology. 2011;29:434
182.	Caorsi 2009	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2009;60:261
183.	Caorsi 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2011;63: 1964
184.	Caorsi 2012	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2012;64:S857
185.	Cekic 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2017;76:722
186.	Cekic 2020	Typ publikacji	Abstrakt	Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020;75:424
187.	Cetin 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatology. 2014;66:S539
188.	Chandrakasan 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Journal of Clinical Immunology. 2011;31:S66-S67
189.	Chastang 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11 (Suppl 1): A156
190.	Chastang 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11 (suppl 2): P221
191.	Church 2009	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Curr Opin Mol Ther. 2009 Feb;11(1):81-9.
192.	Church 2010	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Expert Rev Clin Immunol. 2010 Nov;6(6):831-41. doi: 10.1586/eci.10.66.
193.	Corsia 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2016;75:395
194.	Cudrici 2020	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(9):3263. doi: 10.3390/jms21093263
195.	Cumetti 2012	Typ publikacji	Abstrakt	Italian Journal of Medicine. 2012;6:41
196.	Curran 2012	typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	BioDrugs. 2012 Feb 1;26(1):53-9. doi: 10.2165/11208450-000000000-00000.
197.	De Benedetti 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis & rheumatology. 2016;68:4369-4371

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
198.	De Benedetti 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the rheumatic diseases. 2016;75:615-616
199.	De Benedetti 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis & rheumatology. 2016;68:4286-4287
200.	De Benedetti 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric rheumatology. 2017;15 (suppl 1): P20
201.	De Benedetti 2017	typ publikacji	Abstrakt	Arthritis & rheumatology. 2017;69:23-24
202.	De Benedetti 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis & rheumatology. 2017;69 (suppl 10): 1894
203.	De Benedetti 2018	typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and rheumatology. 2018;70:3220-3221
204.	De Benedetti 2018	typ publikacji	Abstrakt	Annals of the rheumatic diseases. 2018;77:486-487
205.	De Benedetti 2018	typ publikacji	Abstrakt	Pediatric rheumatology. Conference: 25th european paediatric rheumatology congress, pres 2018. Portugal. 2018;16:
206.	Demir 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2019; 78:1946-1947
207.	Derin 2017	typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2017;76:1400
208.	Dhimolea 2010	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	MAbs. 2010 Jan-Feb;2(1):3-13. doi: 10.4161/mabs.2.1.10328. Epub 2010 Jan 15.
209.	Dhimolea 2011	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Appl Clin Genet. 2011 Jan 26;4:21-7. doi: 10.2147/TACG.S8146. Print 2011.
210.	Doglio 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11 (suppl 2):P222
211.	Dos Santos Sobrin 2020	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2020;79:1784
212.	Dundar 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2018;16(Suppl 2):52
213.	Duteil 2017	Typ publikacji	Badanie ekonomiczne	Value in Health. 2017;20:A556-A557
214.	El Hasbani 2019	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Orphanet Journal of Rare Diseases. 2019;14:224
215.	Elmi 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2019;17:36
216.	Endres 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl1):A181:
217.	Endres 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl2):P321:
218.	Ergezen 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2017;76:714-715
219.	Ergezen 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2018;77:504-505
220.	Ergezen 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatology. 2018;70:3355-3356
221.	Ergezen 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2019;17(Suppl1):18; 39 (P1022)
222.	Fayand 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2019;17(Suppl 1):18;138(P2074)
223.	Federici 2010	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2010;62:1685
224.	Federici 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Clinical and Experimental Rheumatology. 2011;29:460
225.	Fedorov 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2018;16(Suppl2):52:

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
226.	Feist 2010	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Expert Opin Biol Ther. 2010 Nov;10(11):1631-6. doi: 10.1517/14712598.2010.530653.
227.	Frenkel 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis & rheumatology. 2016;68:3103-3104
228.	Frenkel 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric rheumatology. 2017;15:16-
229.	Galeotti 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2011;9(Suppl1):P7
230.	Gattorno 2012	Typ publikacji	Abstrakt	Zeitschrift fur Rheumatologie. 2012;71:37
231.	Gattorno 2012	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2012;64:S322
232.	Gattorno 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Disease. 2013;71:289
233.	Gattorno 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2014;12(Suppl1):P138
234.	Gattorno 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric rheumatology. 2017;15:17-
235.	Gautier 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl1):A133
236.	Gencpinar 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl2):P202:
237.	Georgin-Lavialle 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2015;13:113DUMMY
238.	Ghosh 2012	Typ publikacji	Abstrakt	Zeitschrift fur Rheumatologie. 2012;71:72
239.	Goldbach-Mansky 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Disease. 2013;71:291
240.	Goldbach-Mansky 2011	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Curr Rheumatol Rep. 2011 Apr;13(2):123-31. doi: 10.1007/s11926-011-0165-y.
241.	Goldsmith 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2011;63: S790
242.	Gorelik 2012	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2012;64:S1125-S1126
243.	Gramlich 2010	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2010;62:894
244.	Grein 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2014;12(Suppl1):P244
245.	Gucenmez 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2018;16(Suppl 2):52
246.	Guerrero 2017	typ publikacji	Abstrakt	European Journal of Hospital Pharmacy. 2017;24:A149
247.	Gul 2012	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2012;64:S322
248.	Gul 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2015;13:165
249.	Gül 2013	typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl1):A68
250.	Gül Ahmet 2016	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016 Apr;30(2):296-303. doi: 10.1016/j.berh.2016.09.001. Epub 2016 Sep 21.
251.	Gulez 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2015;13:283
252.	Gülezy 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2017;15:99
253.	Hallén 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatology. 2014;66:S995
254.	Hashkes 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl 1)A106
255.	Haverkamp 2012	Typ publikacji	Abstrakt	Journal of Clinical Immunology. 2012;32:S33

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
256.	Hawkins 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Rheumatology. 2011;50:iii53-iii54
257.	Henes 2020	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2020;79:841
258.	Henes 2020	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatology. 2020;72:3294-3296
259.	Hofer 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2013;65:S510-S511
260.	Hofer 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl 2):P214
261.	Hoffman 2009	Typ publikacji	Praca poglądowa	J Allergy Clin Immunol. 2009 Dec;124(6):1129-38; quiz 1139-40. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.001.
262.	Hoffman 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2011;63:S764
263.	Hoffman 2012	typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2012;64:S78
264.	Hoffman 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2013;65:S1173
265.	Hoffman 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatology. 2014;66:S367
266.	Hoffman 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatrics. 2018;141(Issue 1):279
267.	Hoffman 2016	typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and rheumatology. Conference: american college of rheumatology/association of rheumatology health professionals annual scientific meeting, ACR/ARHP 2016. United states. Conference start: 20161111. Conference end: 20161116. 2016;68:325-326
268.	Houx 2012	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2012;64:S858
269.	Huizinga 2011	Typ publikacji	Komentarz	International Journal of Advances in Rheumatology. 2011;9:99
270.	Jesenak 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2019;17:
271.	Jesus 2014	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny	Annu Rev Med. 2014;65:223-44. doi: 10.1146/annurev-med-061512-150641.
272.	Junge 2016	Typ publikacji	List	Rheumatology (Oxford). 2016 Jul;55(7):1340-1. doi: 10.1093/rheumatology/kew234. Epub 2016 May 17.
273.	Kara Eroglu 2013a	typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl 2):P208
274.	Kara Eroglu 2013b	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl 1):A127
275.	Kara Eroglu 2013c	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl 1):A55
276.	Kareva 2020	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2020;8:241-245
277.	Keddie 2018	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Curr Treat Options Neurol. 2018 Sep 3;20(10):43. doi: 10.1007/s11940-018-0526-1.
278.	Kilic 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatology. 2016;68:328-329
279.	Kim 2012	Typ publikacji	Abstrakt	International Journal of Rheumatic Diseases. 2012;15:152
280.	Kim 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatology. 2019;71:1370-1371
281.	Kinikli 2014	Typ publikacji	Abstrakt	International Journal of Infectious Diseases. 2014;21:348-349
282.	Koitschev 2010	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2010;62:900

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
283.	Kone-Paut 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis & rheumatology. 2017;15(Suppl 2):65
284.	Kone-Paut 2018	typ publikacji	Abstrakt	Pediatric rheumatology. Conference: 25th european paediatric rheumatology congress, pres 2018. Portugal. 2018;16:
285.	Kone-Paut . 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74:1277-1278
286.	Koné-Paut 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2015;13:238
287.	Koné-Paut 2014	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Expert Rev Clin Immunol. 2014 Jan;10(1):7-18. doi: 10.1586/1744666X.2014.861325. Epub 2013 Nov 21.
288.	Kozlova 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;73:1103
289.	Kozlova 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2016;75:395
290.	Kozlova 2017	typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2017;76:413
291.	Kozlova 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2018;16(Suppl 2):52
292.	Krakovská 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Disease. 2013;71: AB1216 http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-eular.1214
293.	Kücükşahin 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Clinical and Experimental Rheumatology. 2014;32:S5
294.	Kuemmerle-Deschner 2009	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2009;60:1483
295.	Kuemmerle-Deschner 2011a	Typ publikacji	Abstrakt	Clinical and Experimental Rheumatology. 2011;29:369
296.	Kuemmerle-Deschner 2011b	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2011;63:S768
297.	Kümmerle-Deschner 2012	Typ publikacji	Abstrakt	Zeitschrift fur Rheumatologie. 2012;71:30-31
298.	Kuemmerle-Deschner 2013a	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;13:249
299.	Kuemmerle-Deschner 2013b	Typ publikacji	Abstrakt	Ann Rheum Dis: 2013: 321
300.	Kuemmerle-Deschner 2013c	typ publikacji	Praca poglądowa	Ther Adv Musculoskelet Dis. 2013 Dec;5(6):315-29. doi: 10.1177/1759720X13502629.
301.	Kuemmerle-Deschner 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;73:104
302.	Kuemmerle-Deschner. 2015a	typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2015;850:SAT0524
303.	Kuemmerle-Deschner 2015b	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2015;13:85

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
304.	Kuemmerle-Deschner . 2015c	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2015;13(Suppl1):P173
305.	Kuemmerle-Deschner 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2016;75:617
306.	Kuemmerle-Deschner 2018a	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2018;16:Abstract Number:1411
307.	Kuemmerle-Deschner. 2018b	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatology. 2018;70:1551-1552
308.	Kuemmerle-Deschner 2019a	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2019;17(Suppl 1):18;140
309.	Kuemmerle-Deschner 2019b	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Disease. 2019;156:OP0163
310.	Kuemmerle-Deschner 2020a	Typ publikacji	Abstrakt	Rheumatology (Oxford). 2020 Oct 1;59(10):2711-2724. doi: 10.1093/rheumatology/keaa205.
311.	Kuemmerle-Deschner 2020b	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatology. 2020;72:2987-2990
312.	Kullenberg 2013	Typ publikacji	Abstrakt; brak dodatkowych punktów końcowych	Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;72:745 (SAT0485)
313.	Kullenberg 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74:607
314.	Kurt 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2019;17(Suppl1):18
315.	La Torre 2017	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Expert Rev Clin Immunol. 2017 Jun;13(6):513-523. doi: 10.1080/1744666X.2017.1324783.
316.	Lachmann 2009	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Lachman 2009, brak dodatkowych punktów końcowych	Rheumatology. 2009;48:i34-i35
317.	Lachmann 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Rheumatology. 2011;50:iii31-iii32
318.	Lachmann 2012	typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2012;64:S321-S322
319.	Lachmann 2013a	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl1):A269
320.	Lachmann 2013b	typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl1):A189
321.	Lachmann 2013c	typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl1):A188
322.	Lachmann 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74:852-853
323.	Lane 2013a	typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(suppl1):A154
324.	Lane 2013b	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(suppl1):A246
325.	Lane 2015	Typ publikacji	Abstrakt, Opis przypadków	Pediatric Rheumatology. 2015;13:62

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
326.	Lara 2019a	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78:1472
327.	Lara 2019b	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78:1472
328.	Laskari 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2015;13:149
329.	Laskari 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2016;75:618-619
330.	Lee 2021	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Drugs and Therapy Perspectives. 2021;37;142
331.	Leinonen 2013	Typ publikacji	Abstrakt; brak dodatkowych PK	Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;72:
332.	Leinonen 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11:730
333.	Maggio 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2017;15:104
334.	Makay 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78:561-562
335.	Marsaud 2013a	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;72:331
336.	Marsaud 2013b	typ publikacji	abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(suppl1):A134
337.	McHugh 2020	Typ publikacji	Praca poglądowa	Nature Reviews Rheumatology. 2020;16:408
338.	McNaughton 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2019;17(Suppl 1):18
339.	Mehr 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Internal Medicine Journal. 2014;44:15-16
340.	Meinter 2011a	Typ publikacji	Abstrakt	Clinical and Experimental Rheumatology. 2011;29:436
341.	Meinzer 2011b	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2011;9(Suppl1):P14
342.	Melo Gomes 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Clinical and Experimental Rheumatology. 2011;29:462
343.	Mendonca 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2017;15(Suppl1):44
344.	Mendonca 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2019;17(Suppl1):18
345.	Moltó Anna Olivé Alejandro 2010	Typ publikacji	Praca poglądowa	Joint Bone Spine. 2010 Mar;77(2):102-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.10.011. Epub 2009 Dec 31.
346.	Moreira Navarrete 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;73:
347.	Moreira-Navarrete 2013a	typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2013;65:S510
348.	Moreira-Navarrete 2013b	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;72:
349.	Mulders-Manders 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2019;17(Suppl1):18
350.	Murphy 2009	Typ publikacji	Abstrakt	Rheumatology. 2009;48:i121

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
351.	NA 2009	Typ publikacji	Komentarz do badania Lachmann 2009	Arch Dis Child. 2009 Nov;94(11):840. doi: 10.1136/adc.2009.170266.
352.	NA 2012	Typ publikacji	Abstrakt	LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Canakinumab.
353.	NA 2014	Typ publikacji	dot. S bley 2014	Nature Reviews Rheumatology. 2014(10);444
354.	NA 2017	typ publikacji	Abstrakt	Expert Review of Clinical Immunology. 2017;13:viii
355.	NCT01705756 2012	Typ publikacji	Wpis do rejestru; brak wyników	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01705756 . 2012;:
356.	Obici 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Ann Rheum Dis. 2011 Aug;70(8):1511-2. doi: 10.1136/ard.2010.143438. Epub 2010 Dec 20.
357.	Olivecrona 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;72:70-71
358.	Ombrello 2012	typ publikacji	Poster	Arthritis and Rheumatism. 2012;64:S77-S78
359.	Ombrello 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl1):A143
360.	Ozdogan 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74:400-401
361.	Ozdogan 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2015;13:200
362.	Ozdogan 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2016;75:1212
363.	Ozdogan 2017	typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Expert Rev Clin Immunol. 2017 May;13(5):393-404. doi: 10.1080/1744666X.2017.1313116. Epub 2017 Apr 10.
364.	Ozen 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Clinical and Experimental Rheumatology. 2011;29:435
365.	Ozen S 2017	typ publikacji	Abstrakt	Pediatric rheumatology. 2017;15:101-
366.	Padeh 2016	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Curr Opin Rheumatol. 2016 Sep;28(5):523-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000315.
367.	Pastore 2013	typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl2):P230
368.	Paul 2009	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2009;60:1485
369.	Pazyar 2012	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Curr Clin Pharmacol. 2012 Nov;7(4):271-5. doi: 10.2174/157488412803305821.
370.	Pecher 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2016;75:396
371.	Penades 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2019;17(Suppl1):18
372.	Price 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Clinical and Experimental Rheumatology. 2011;29:462
373.	Real 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Journal of Rheumatology. 2016;43:1241-1242
374.	Rieber 2012	Typ publikacji	Abstrakt	Zeitschrift fur Rheumatologie. 2012;71:78
375.	Rieber 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl1):A183
376.	Rossi 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Clinical and Experimental Rheumatology. 2011;29:438
377.	Rossi-Semerano 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Disease. 2013;71:AB1352

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
378.	Rossi-Semerano 2013	typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl2):P218
379.	Rossi-Semerano 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;72:885 (AB0322)
380.	Safdarian 2009	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2009;103:A117-A118
381.	Şahin 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2019;78:582
382.	Salugina 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2016;75:622
383.	Salugina 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2017;15:110
384.	Salugina 2019	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2019;17(Suppl1):18
385.	Sánchez 2019	typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Expert Rev Clin Immunol. 2019 Mar;15(3):215-220. doi: 10.1080/1744666X.2019.1571410. Epub 2019 Jan 26.
386.	Saperia 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015;70:140
387.	Saperia 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2015;13(Suppl1):P202
388.	Saperia 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017;139:AB272
389.	Satiş Hasan 2020	Typ publikacji	Komentarz do badania	Ann Rheum Dis. 2020 Sep 28;annrheumdis-2020-218901. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218901.
390.	Savic 2009	Typ publikacji	Praca poglądowa	Nat Rev Rheumatol. 2009 Oct;5(10):529-30. doi: 10.1038/nrrheum.2009.195.
391.	Schwartz 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2013;65:S926-S927
392.	Sibley 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2011;63:A2451
393.	Soliani 2017	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Expert Opinion on Orphan Drugs. 2017;5:833-838
394.	Sozeri 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2017;15(Suppl 1):37 (P14)
395.	Stein 2012	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2012;64:S321
396.	Stoler 2017	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2017;15(Suppl1):37 (P27)
397.	Ter Haar 2011a	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2011;9(Suppl1):P15
398.	Ter Haar 2011b	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2011;9(Suppl1):P18
399.	Ter Haar 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl2):P325
400.	Tezcan 2019	typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Med Hypotheses. 2019 Sep;130:109269. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109269. Epub 2019 Jun 10.
401.	Tilson 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2011;20:S226
402.	Timdahl 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74:386
403.	Toker 2010	Typ publikacji	Praca poglądowa	Biologics. 2010 May 25;4:131-8. doi: 10.2147/btt.s7580.
404.	Torene 2014	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	Arthritis and Rheumatology. 2014;66:S130-S131

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
405.	Toz 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2016;75:611-612
406.	Toz 2016	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatology. 2016;68:1240-1241
407.	Trabulus 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Nephrology Dialysis Transplantation. 2018;33:i595
408.	Tsinti 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2014;12(Suppl1):P253
409.	Tsinti 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2015;13:282
410.	Tufan 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Disease. 2013;71:
411.	Turkucar 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2018;16(Suppl2):52
412.	Ughi 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Disease. 2013;71:AB1183
413.	Ugurlu 2013a	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatism. 2013;65:S511
414.	Ugurlu 2013b	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl1):A65
415.	Ugurlu 2014	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;73:320
416.	Ugurlu 2015a	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74:406
417.	Ugurlu 2015b	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2015;13:42
418.	Ugurlu 2016a	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2016:AB247
419.	Ugurlu 2016b	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatology. 2016;68:316-317
420.	Ugurlu 2017	typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2017;76:412
421.	Ugurlu 2019a	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2019;17(Suppl1):18
422.	Ugurlu 2019b	Typ publikacji	Abstrakt	Arthritis and Rheumatology. 2019;71:5161-5162
423.	Ugurlu 2020	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2020;79:1214-1215
424.	Ummarino 2017	Typ publikacji	Notatka prasowa	Nat Rev Rheumatol. 2017 Jul;13(7):388. doi: 10.1038/nrrheum.2017.85. Epub 2017 May 25.
425.	Uziel 2015	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74:394
426.	Van Der Hilst 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2015;13:184
427.	Varan 2018	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2018;77:502
428.	Von Seheven-Gete. 2011	Typ publikacji	Abstrakt	Clinical and Experimental Rheumatology. 2011;29:408
429.	Walsh 2017	typ publikacji	Abstrakt	Rheumatology (United Kingdom). 2017;56:vi10
430.	Wikén 2013	typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2013;11(Suppl2):P316
431.	Yang 2020	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Clinical Reviews in Allergy and Immunology. 2020; https://doi.org/10.1007/s12016-020-08825-2
432.	Yazici 2017	Typ publikacji	List	Arthritis Rheumatol. 2017 Sep;69(9):1914. doi: 10.1002/art.40167. Epub 2017 Jul 21.
433.	Yokota 2014	Typ publikacji	Abstrakt	International Journal of Rheumatic Diseases. 2014;17:25
434.	Youngstein 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74:860
435.	Youngstein 2015	Typ publikacji	Abstrakt	Pediatric Rheumatology. 2015;13:64

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
436.	Zakalka 2013	Typ publikacji	Abstrakt	Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;72:THU0427
437.	Zhuang 2019	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, niesystematyczne	Clin Pharmacol Ther. 2019 Sep;106(3):557-567. doi: 10.1002/cpt.1302. Epub 2019 Jan 28.
438.	Hammitzsch 2020	Inne	Język publikacji	Nephrologe. 2020;15:95-104
439.	Jesus 2010	Inne	Język publikacji	Jornal de Pediatria. 2010;86:353-366
440.	Kostik 2016	Inne	Język publikacji	Voprosy Sovremennoi Pediatrii - Current Pediatrics. 2016;15:576-583
441.	Kozlova 2015	Inne	Język publikacji	Voprosy Sovremennoi Pediatrii - Current Pediatrics. 2015;14:292-297
442.	Lipsker 2012	Inne	Język publikacji	Ann Dermatol Venereol. 2012 Jun;139(6-7):459-67. doi: 10.1016/j.annder.2012.03.012. Epub 2012 Apr 17.
443.	Salugina 2016	Inne	Język publikacji	Voprosy Sovremennoi Pediatrii - Current Pediatrics. 2016;15:87-94
444.	Zhogova 2020	Inne	Język publikacji	Voprosy Sovremennoi Pediatrii - Current Pediatrics. 2020;19:200-206
445.	Gensthaler 2017	Inne	Język publikacji	Pharmazeutische Zeitung. 2017;162(EMASE id:1954)
446.	Arostegui 2016	Inne	Duplikat	Pediatric Rheumatology. 2016; 68:3103-3104
447.	Chang 2014	Inne	Duplikat	Arthritis and Rheumatology. 2014;66:3227-3232
448.	Goldbach-Mansky 2006	Inne	Duplikat	N Engl J Med. 2006 Aug 10;355(6):581-92. doi: 10.1056/NEJMoa055137.
449.	Hoffman 2006	Inne	Duplikat	Nat Clin Pract Rheumatol. 2006 Dec;2(12):646-7. doi: 10.1038/ncprheum0350.
450.	Kuemmerle-Deschner 2010	Inne	Duplikat	Arthritis Research and Therapy. 2010;13:R34
451.	Kuemmerle-Deschner 2018	Inne	Duplikat	Arthritis and Rheumatology. 2018;70:1550
452.	Lachmann 2017	Inne	Duplikat	Pediatric rheumatology. 2017;15(suppl1):37
453.	Lopez 2019	Inne	Duplikat	Arthritis and Rheumatology. 2019;71:1369-1370
454.	Ozen S 2020	Inne	Duplikat	Annals of the rheumatic diseases. 2020;79:169-170
455.	Sacré Karim 2008	Inne	Duplikat	J Rheumatol. 2008 Feb;35(2):357-8.
456.	Sahin 2020	Inne	Duplikat	Advances in Rheumatology. 2020;60:12
457.	Sibley 2015	Inne	Duplikat	Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74:1714-1719
458.	Ugurlu 2016	Inne	Duplikat	Pediatric Rheumatology. 2016;:A247
459.	van der Hilst 2016	Inne	Duplikat	Pediatric Rheumatology. 2016;10:75-80

Aneks C. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych

C.1. Charakterystyka badań RCT

C.1.1. Badania dla KAN

REMITTER [5–10]

Wieloośrodkowe częściowo randomizowane badanie składające się z 3 części, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania KAN u pacjentów z zespołem CAPS.

Część 1 była otwartym badaniem, w którym pacjentom podano jedną dawkę KAN.

Część 2 badania stanowiła podwójnie zaślepioną fazę odstawienia (*withdrawal period*), w której pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup: KAN i PLC.

Część 3 badania stanowiła fazę otwartą badania, w której wszyscy pacjenci przyjmowali KAN.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>1. Wiek 4-75 lat;</p> <p>2. Masa ciała ≥ 15 do < 100 kg;</p> <p>3. Zdiagnozowany CAPS związany z mutacją NLRP3 wymagający leczenia;</p> <p>4. Pacjenci przyjmujący wcześniej ANA, KAN lub rilonacept zostali włączeni do badania w przypadku, gdy terapia ta została przerwana i nastąpiło zaostrzenie choroby.</p> <p>Część 2 badania:</p> <p>5. Pacjenci, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie w części 1 badania.</p> <p>Część 3 badania:</p> <p>6. Pacjenci, którzy ukończyli część 2 badania, bądź u których w trakcie części 2 nastąpiło zaostrzenie choroby.</p>	<p>1. Pacjenci przyjmujący:</p> <p>a. GKS w dawce ≥ 20 mg/dobę lub $> 0,4$ mg/kg m.c w ciągu tygodnia przed rozpoczęciem badania;</p> <p>b. Kolchicynę, dapson lub mykofenolan mofetylu w ciągu 3 tyg. przed rozpoczęciem badania;</p> <p>c. Etanercept, leflunomid, talidomid lub cyklosporynę w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania;</p> <p>d. Adalimumab lub immunoglobulinę iv w ciągu 8 tyg. przed rozpoczęciem badania;</p> <p>e. Infi ksymba, 6-merkaptopurynę, azatioprynę, cyklofosfamid lub chlorambucyl przez 12 tyg. przed rozpoczęciem badania;</p> <p>2. Pacjenci z:</p> <p>a. HIV/AIDS;</p> <p>b. Inną istotną klinicznie chorobą aktualnie bądź w wywiadzie;</p> <p>c. Nawracającymi infekcjami lub przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</p> <p>d. Nieprawidłowościami w wyniku badania elektrokardiograficznego.</p>

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby w części 2 badania

II-rzędowy PK: Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie w części 1 badania, wartości markerów zapalnych, ogólna ocena terapii przez lekarza i pacjenta, jakość życia, profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Część 1		Część 2	
	KAN	KAN	KAN	PLC
Liczba pacjentów	35	15	15	16
Wiek w latach, średnia (SD)	34,0 (14,9)	34,3 (14,4)	34,3 (14,4)	33,4 (16,1)
Odsetek kobiet [%]	71	93	93	44
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	94	100	100	88
Wcześniejsze leczenie [%]	KAN	26	27	19
	ANA	49	33	50

REMITTER [5–10]			
Inna terapia biologiczna	bd	bd	bd
Czas trwania choroby w latach, średnia (SD)	bd	bd	bd
Epizody gorączki (na rok) przed rozpoczęciem badania, średnia (SD)	bd	bd	bd
CRP [mg/l], średnia (SD)	30,7 (27,1)	29,2 (25,7)	37,6 (29,0)
SAA [mg/l], średnia (SD)	137,3 (165,6)	141,9 (178,4)	162,2 (167,6)
Interwencja i komparator			
Schemat badania	Część 1: KAN Część 2: KAN vs PLC Część 3: KAN		
Interwencje	KAN podawany w dawce 150 mg s.c. q8w lub 2 mg/kg m.c. q8w u pacjentów o m.c. ≤40 kg		
Kointerwencje	Pacjenci mogli przyjmować paracetamol, NLPZ, kortykosteroidy oraz antybiotyki (cefalosporynę lub amoksyycylinę)		
Okres interwencji	48 tyg., w tym: Część 1: 8 tyg. Część 2: 24 tyg. ^a Część 3: przynajmniej 16 tyg. ^b		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	Część 1 i 3: IID Część 2: IIA		
Randomizacja	Tak, brak szczegółowych informacji o randomizacji		
Ukrycie kodu alokacji	bd		
Zaślepienie	Tak, brak szczegółowych informacji o zaślepieniu		
Utrata z badania	<p>Część 1: KAN: 4/35 (11%), opis prawidłowy (nie uzyskali odpowiedzi całkowitej – 1, decyzja pacjenta – 3)</p> <p>Część 2: KAN: 0/15 (0%), opis prawidłowy PLC: 12/16 (75%), opis prawidłowy (przerwanie terapii – 12)</p> <p>Część 3: 2/31 (6%) opis prawidłowy (AE – 1, przerwanie terapii – 1)</p>		
Metody implementacji danych utraconych	Pacjenci, którzy z jakiegokolwiek powodu przerwali leczenie w części 2 badania, zostali uznani za pacjentów z zaostrzeniem choroby		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane kodowane były przy użyciu MedDRA (brak informacji o wersji). Ponadto, aby upewnić się, że wszystkie infekcje zostały zgłoszone (nawet, jeśli nie mieszczą się w słowniku MedDRA), badacze zapisywali wszelkie podejrzane zdarzenia w specjalnym formularzu raportu przypadku.		
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority względem PLC (część 2)		
Metoda analizy wyników	mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę badanego leku)		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Francja, Niemcy, Indie, Hiszpania, Wielka Brytania)		
Sponsor badania	Novartis		

a) Pacjenci, u których nastąpiło zaostrzenie choroby rozpoczęli 3 część badania w momencie wystąpienia zaostrzenia;

b) Pacjenci przyjmowali KAN co 8 tyg., przez okres co najmniej 16 tyg. do osiągnięcia pełnego okresu obserwacji badania wynoszącego 48 tyg.

CLUSTER [11–19]

Wieloośrodkowe badanie eksperymentalne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania KAN u pacjentów z crFMF, MKD, TRAPS.**Badanie składało się z 4 części:**

- **Część 1:** skrining,
- **Część 2:** podwójnie zaślepią, randomizowana faza, w której pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy KAN (150 mg q4w lub 2 mg/kg m.c. q4w u chorych z m.c. ≤ 40 kg) lub PLC przez 16 tyg.;
- **Część 3:** podwójnie zaślepią, randomizowana faza, w której pacjenci z części 2. z odpowiedzią na leczenie, zostali ponownie zrandomizowani do grupy KAN (150 mg q8w) lub PLC przez 24 tyg.;
- **Część 4:** faza otwarta badania, której celem była ocena bezpieczeństwa KAN w długoterminowym 72-tygodniowym okresie obserwacji, w której pacjenci otrzymywali KAN w dawce od 150 mg q8w do 300 mg q4w w zależności od potrzeb.

Kryteria włączenia	Najważniejsze kryteria wykluczenia
<p>1. Wiek ≥ 2 lata w dniu skriningu,</p> <p>TRAPS:</p> <p>2. Zdiagnozowany zespół TRAPS, bez aktywnego zaostrzenia podczas skriningu;</p> <p>3. Mutacja genu TNFRSF1A;</p> <p>4. Choroba przewlekła lub nawrotowa (nawrót definiowany jako >6 epizodów gorączki na rok) – w przypadku pacjentów leczonych lekami biologicznymi kryterium to dotyczy 12 miesięcy przed rozpoczęciem jakiegokolwiek terapii lekiem biologicznym.</p> <p>HIDS/MKD:</p> <p>5. Zdiagnozowany zespół HIDS/MKD, bez aktywnego zaostrzenia podczas skriningu;</p> <p>6. Genetyczne lub enzymatyczne rozpoznanie HIDS/MKD;</p> <p>7. Udokumentowane ≥ 3 gorączkowe zaostrzenia choroby w ciągu 6 miesięcy (w okresie, kiedy pacjent nie przyjmował leczenia profilaktycznego) – w przypadku pacjentów leczonych lekami biologicznymi kryterium to dotyczy 12 miesięcy przed rozpoczęciem jakiegokolwiek terapii lekiem biologicznym..</p> <p>crFMF:</p> <p>8. Zdiagnozowany typ 1 FMF zgodnie z kryteriami Tel Hashomer, bez aktywnego zaostrzenia podczas skriningu;</p> <p>9. Obecność co najmniej jednej mutacji MEFV w eksonie 10;</p> <p>10. Co najmniej 1 epizod gorączki miesięcznie pomimo stosowania standardowej dawki kolchicyny lub udokumentowana nietolerancja kolchicyny – w przypadku pacjentów leczonych lekami biologicznymi kryterium to dotyczy 12 miesięcy przed rozpoczęciem jakiegokolwiek terapii lekiem biologicznym.</p> <p>Wszyscy pacjenci w momencie randomizacji powinni mieć aktywne zaostrzenie choroby (PGA≥ 2) oraz CRP >10 mg/l. Dodatkowo pacjenci z crFMF w chwili randomizacji musieli mieć ostre zaostrzenie choroby w opinii badacza objawiające się zapaleniem i zapaleniem błon surowiczych trwające 12–27 godz.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci przyjmujący: <ol style="list-style-type: none"> a. GKS (ekwiwalent prednizonu $>0,2$ mg/kg/dzień lub więcej niż 15 mg/dzień dla dzieci powyżej 60 kg) w ciągu tygodnia przed rozpoczęciem badania; b. ANA, tofacytyn b oraz rytuksymab w ciągu 24h przed rozpoczęciem badania; c. KAN w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; d. Rilonacept, infliksymab, talidomid, cyklosporynę oraz dostawowe, okołostawowe lub domięśniowe GKS w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; e. Tocilizumab, adalumamb, golimumab oraz cetrolizumab w ciągu 6 tyg. przed rozpoczęciem badania; f. Abatacept w ciągu 7 tyg. przed rozpoczęciem badania; g. Etanercept w ciągu 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; h. Leflunomid oraz dożylnie immunoglobuliny w ciągu 8 tyg. przed rozpoczęciem badania; i. 6-merkaptopurynę, azatioprynę, cyklofosfamid lub chlorambucyl w ciągu 12 tyg. przed rozpoczęciem badania; j. wszelkie inne leki w trakcie badań klinicznych w ciągu 30 dni (lub 3 miesięcy w przypadku przeciwciał monoklonalnych) lub 3 okresy półtrwania przed wizytą początkową, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy. 2. Udokumentowana nadwrażliwość na oceniany lek lub leki z podobnej klasy chemicznej, lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych; 3. Zdiagnozowane nieprawidłowości w badaniu EKG (takie jak: klinicznie istotne arytmie sercowe, zespół rodzinnego wydłużenia odcinka QT lub Torsade de Pointes w wywiadzie rodzinnym); 4. Stosowanie terapii wydłużającej odcinek QT, chyba że terapia zostanie przerwana na czas trwania badania 5. Nowotwór złośliwy w wywiadzie (poza rakiem podstawnkomórkowym skóry lub szyjki macicy in situ); 6. Inne istotne klinicznie choroby; 7. Wszystkie stany lub poważne problemy zdrowotne, które w opinii badacza obniżają odporność pacjenta; 8. Aktywna lub przetrwała gruźlica lub występowanie czynników ryzyka wystąpienia gruźlicy; 9. Przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania, podczas badania oraz do 3 mies. od otrzymania ostatniej dawki leczenia.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: Odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako ustąpienie wyjściowej choroby w 15. dniu badania i brak nowych objawów do 16 tyg.

II-rzędowe PK: Odsetek pacjentów z PGA <2 , poziomem CRP ≤ 10 mg/l, poziomem SAA ≤ 10 mg/l, aktywność choroby w skali AIDAI, PPGA, jakość życia, profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	crFMF		HIDS/MKD		TRAPS	
	KAN	PLC	KAN	PLC	KAN	PLC
Liczba pacjentów	31	32	37	35	22	24

CLUSTER [11–19]						
Wiek w latach, średnia (SD)	22,5 (15,0)	21,8 (13,4)	13,0 (8,5)	13,9 (11,6)	21,0 (19,2)	23,6 (18,3)
Odsetek kobiet [%]	45	47	65	54	45	54
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	87	84	92	89	91	75
Wcześniejsze leczenie [%] ^a	KAN					
	ANA	23	25	24	11	36
	Inna terapia biologiczna					
Odsetek pacjentów przyjmujących kolchicynę	94	81	-	-	-	-
Czas trwania choroby w latach, średnia (SD)	17,1 (11,2)	15,1 (8,7)	11,6 (6,1)	12,8 (11,5)	14,9 (16,3)	12,4 (14,1)
Epizody gorączki (na rok) przed rozpoczęciem badania, średnia (SD)	27,9 (30,3)	20,5 (13,2)	15,0 (6,2)	14,0 (7,2)	9,2 (4,7)	10,9 (7,5)
CRP [mg/l], średnia (SD)	164 (135)	118 (113)	163 (142)	182 (154)	183 (195)	133 (128)
SAA [mg/l], średnia (SD)	1685 (2570)	865 (1018)	3191 (3173)	2960 (2677)	2074 (2734)	2558 (3880)
Interwencja i komparator						
Schemat badania	Część 2 i 3: KAN vs PLC; Część 4: KAN Pacjenci z crFMF, którzy leczeni byli kolchicyną przed badaniem, kontynuowali terapię tym lekiem					
Interwencje	<p>Część 2: KAN w dawce 150 mg s.c. q4w lub 2 mg/kg m.c. q4w u pacjentów z m.c. ≤40 kg.</p> <p>U pacjentów z przetworzonym zaostrzeniem pomiędzy 8. a 14. dniem leczenia (PGA ≥2 punkty lub CRP >10 mg/l z <40% redukcją względem <i>baseline</i>) lub brakiem całkowitej odpowiedzi na leczenie w 15. dniu leczenia (PGA <2 i CRP ≤10 mg/l lub redukcja CRP ≥70% względem <i>baseline</i>) stosowano dodatkową zaślepioną dawkę KAN 150 mg q4w. Po dniu 29., w przypadku wystąpienia zaostrzenia (PGA ≥2 i CRP ≥30 mg/l), pacjenci mogli mieć w sposób niezaślepiony zintensyfikowane leczenie. W grupie PLC pacjenci otrzymywali KAN 150 mg q4w, a jeśli na kolejnej wizycie parametry nie poprawiły się dawkę KAN zwiększano do 300 mg lub 4 mg/kg m.c. q4w. W grupie KAN dawkę zwiększano do 300 mg q4w.</p> <p>Część 3: KAN w dawce 150 mg sc q8w lub 2 mg/kg m.c. q8w u pacjentów z m.c. ≤40 kg.</p> <p>Pacjenci leczeni KAN q8w, u których doszło do zaostrzenia w dowolnym momencie 3. części badania, wracali na terapię KAN q4w. Pacjenci przyjmujący PLC, u których zaobserwowano zaostrzenie choroby w ciągu pierwszych 8 tygodni 3 części badania mogli w sposób niezaślepiony przejść na KAN w dawce 150 mg q4w, natomiast w przypadku zaostrzenia, które wystąpiło po 8 tygodniach – KAN w dawce 150 mg q8w. Wszyscy pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie choroby mogli przyjmować zwiększoną dawkę KAN do 300 mg.</p> <p>Część 4: KAN w dawce 150 mg s.c. q4w lub q8w lub 2 mg/kg m.c. q4w lub q8w u pacjentów z m.c. ≤40 kg.</p> <p>Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie choroby, mogli przyjmować zwiększoną dawkę KAN – w zależności od wcześniejszego dawkowania: 150 mg q4w do maksymalnej dawki 300 mg q4w.</p>					
Kointerwencje	Większość pacjentów z crFMF przyjmowało dodatkowo kolchicynę. Dopuszczono również możliwość stosowania GKS i NLPZ					
Okres interwencji	Część 2: 16 tyg. Część 3: 24 tyg. Część 4: 72 tyg.					
Metodyka						
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	Część 2 i 3: IIA Część 4: IID					
Randomizacja	Część 2 i 3: Tak, randomizacja 1:1 z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT) ze stratyfikacją względem rodzaju choroby					

CLUSTER [11–19]	
Ukrycie kodu alokacji	Część 2 i 3: TAK, zastosowano technologię interaktywnej odpowiedzi (IRT)
Zaślepienie	Część 2 i 3: Tak, opis prawidłowy
Utrata z badania	<p>Część 2: crFMF: KAN: 0/31 (0), opis prawidłowy, PLC: 1/32 (3%), opis prawidłowy: decyzja pacjenta/badacza HIDS/MKD: KAN: 1/37 (3%), opis prawidłowy: AE, PLC: 2/35 (6%), opis prawidłowy: AE – 1, brak skuteczności – 1 TRAPS: KAN: 0/22 (0), opis prawidłowy, PLC: 2/24 (8%), opis prawidłowy: decyzja pacjenta/badacza – 1, brak skuteczności – 1</p> <p>Część 3: crFMF: KAN: 0/9 (0), opis prawidłowy; PLC: 0/10 (0), opis prawidłowy; OL KAN: 2/40 (5%), opis prawidłowy: opis pacjenta/badacza HIDS/MKD: KAN: 0/6 (0), opis prawidłowy; PLC: 0/7 (0), opis prawidłowy; OL KAN: 1/53 (2%), opis prawidłowy: brak skuteczności TRAPS: KAN: 1/4 (25%), opis prawidłowy: decyzja badacza; PLC: 0/5 (0%), opis prawidłowy; OL KAN: 3/33 (9%), opis prawidłowy: brak skuteczności – 2, AE – 1</p> <p>Część 4: crFMF: KAN: 2/59 (3), opis prawidłowy: AE – 1, ciąża – 1 HIDS/MKD: 1/66 (2), opis prawidłowy: wycofanie zgody – 1 TRAPS: 2/53 (4), opis prawidłowy: AE – 1, brak skuteczności – 1</p>
Metody implementacji danych utraconych	Pacjenci, u których dawka KAN została zwiększona, którzy przeszli z PLC na terapię KAN lub którzy przegrali badanie z jakiegokolwiek powodu zostali uznani za pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane kodowane były przy użyciu MedDRA ver. 20.0
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i> względem PLC
Metoda analizy wyników	mITT (w odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę badanego leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Węgry, Irlandia, Izrael, Włochy, Japonia, Holandia, Rosja, Hiszpania, Szwajcaria, Turcja, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Novartis Pharmaceuticals

a) Brak szczegółowych informacji. Podano wyłącznie odsetek pacjentów przyjmujących wcześniej leczenie biologiczne.

C.1.2. Badania dla ANA

Ben-Zvi 2017 [20, 21]

Jednośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy 3, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ANA w porównaniu z PLC u pacjentów z crFMF.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 18–65 lat; 2. FMF zdiagnozowana zgodnie z kryteriami Tel Hashomer; 3. ≥ 2 mutacje <i>MEFV</i>; 4. ≥ 1 atak miesięcznie, z objawami w którymkolwiek z 4 miejsc (brzuch, klatka piersiowa, stawy, skóra), pomimo przyjmowania maksymalnej (tolerowanej) dawki kolchicyny (≥ 2 to ≤ 3 mg/dzień); pacjenci, którzy nie tolerowali terapii kolchicyną w dawce 2–3 mg/dzień mogli zostać włączeni do badania, jeśli przyjmowali kolchicynę w dawce co najmniej 1,5 mg/dzień. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci, u których: <ol style="list-style-type: none"> a. występowały schorzenia, które przypuszczalnie mogą ulec pogorszeniu przez ANA (czynna infekcja, szczepienie żywą szczepionką w ciągu ≤ 3 mies., ciąża lub nowotwór złośliwy aktualnie lub w wywiadzie); b. występują okoliczności, które mogą wpływać na przestrzeganie protokołu leczenia (nadużywanie a alkoholu lub substancji odurzających, warunki społeczne i psychologiczne utrudniające przestrzeganie zaleceń); c. stosuje się leki mogące wpływać na aktywność FMF (leki biologiczne, przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby, steroidy ogólnoustrojowe, wcześniejsze stosowanie blokerów IL-1); d. występują choroby mogące wpływać na metabolizm ANA (przewlekła niewydolność nerek z kliresem kreatyniny < 30 ml/min); e. inne schorzenia, które mogą wpływać na interpretację aktywności FMF (szeroka gama chorób autoimmunologicznych i innych chorób autozapalnych, cukrzyca, choroby żołądkowo-jelitowe, czynna choroba niedokrwienna układu krążenia, zastoinowa niewydolność serca, astma, POChP oraz inne choroby, które w ocenie badacza spełniają to kryterium).

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK: Całkowita liczba ataków w okresie trwania badania oraz odsetek pacjentów ze średnio < 1 atakiem FMF miesięcznie

II-rzędowe PK: Liczba ataków z podziałem na obszar FMF, poziom reagentów ostrej fazy, zażywanie środków przeciwbólowych, jakość życia, profil bezpieczeństwa, odpowiedź na leczenie wg skali FMF50

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ANA	PLC
Liczba pacjentów	12	13
Wiek w latach, średnia (SD)	38,4 (10)	36,1 (12,4)
Odsetek kobiet [%]	58	54
Odsetek pacjentów rasy białej [%]	bd	bd
Wcześniejsze leczenie [%]	KAN	0
	ANA	0
	Inna terapia biologiczna	bd
Czas trwania choroby w latach, średnia (SD)	bd	bd
Liczba zaostrzeń choroby (na miesiąc) przed rozpoczęciem badania, średnia (SD)	4,6 (4,3)	5 (2,5)
CRP [mg/l], średnia (SD)	23,3 (38,2)	43,5 (54,2)
SAA [mg/l], średnia (SD)	104,1 (186)	218,5 (368,2)
Interwencja i komparator		
Schemat badania	ANA vs PLC	
Interwencje	ANA podawana podskórną, w dawce 100 mg/dobę, raz na dzień	

Ben-Zvi 2017 [20, 21]	
Kointerwencje	W trakcie badania pacjenci nadal otrzymywali leki, które przyjmowali przed badaniem, zwłaszcza kolchicynę. Leki przeciwbólowe stosowane przed rekrutacją były dozwolone w razie potrzeby, ale ich stosowanie było monitorowane
Okres interwencji	4 mies.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA
Randomizacja	Tak, randomizacja 1:1 ze stratyfikacją względem płci
Ukrycie kodu alokacji	Przypisanie do grup oparte było na wcześniej ustalonym kluczu, nieznanym zarówno badaczom, jak i pacjentom, ustalonym przez zewnętrzną firmę
Zaślepienie	Tak, brak opisu metody zaślepienia
Utrata z badania	ANA: 0/12 (0), opis prawidłowy PLC: 7/13 (54%), opis prawidłowy (niepowodzenie leczenia – 5, AE – 1, ciąża – 1)
Metody implementacji danych utraconych	Ze względu na utratę z badania wyniki odnoszące się do całkowitej liczby zaostrzeń choroby, liczby zaostrzeń z uwzględnieniem jego umiejscowienia, AE i stosowania leków przeciwbólowych były dostosowane do aktualnego czasu uczestnictwa pacjenta w badaniu, w przypadku pomiaru markerów ostrej fazy i oceny jakości życia uwzględniano ostatni dostępny wyn k.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i> względem PLC
Metoda analizy wyników	ITT
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Izrael)
Sponsor badania	Swedish Orphan Biovitrum AB (Sobi)

C.2. Charakterystyka badań nRCT

Tabela 10.
Metodyka badań nRCT włączonych do analizy

Badanie	Typ i podtyp badania wg. AOTMIT	Liczba ośrodków/ lokalizacja	Metodyka	Kierunek badania	Utrata z badania, n/N (%)	Ocena NICE	Sponsor
Badania dla KAN							
Brogan 2019 [22–24] NCT01302860 NCT01576367	IID	Wieloośrodkowe (Niemcy, Belgia, Hiszpania, Francja, Szwajcaria, Wielka Brytania, Kanada)	Badanie składające się z 2 części: badania podstawowego i fazy przedłużonej. Badanie podstawowe to otwarte, jednoramienne badanie fazy III. Pacjenci, którzy ukończyli badanie podstawowe zostali uwzględnieni w długoterminowej fazie przedłużonej.	PRO	Badanie podstawowe: 0/17 (0) Faza przedłużona: 3/17 (18): niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny – 2; przeniesienie do stosowania komercyjnego po 6 mies. – 1	7	Novartis
Imagawa 2013 [25–27] NCT00991146	IID	Wieloośrodkowe (Japonia)	Otwarte, jednoramienne badanie fazy III, składające się z 2 części: 24-tygodniowego badania podstawowego oraz fazy przedłużonej trwającej 22 mies.	PRO	Badanie podstawowe: 1/19 (5): wycofanie zgody Faza przedłużona: 0/18 (0)	7	Novartis
Kuemmerle-Deschner 2011 [28, 29] NCT00487708	IID	Wieloośrodkowe (Hiszpania, Wielka Brytania, Francja, Niemcy, Indie)	Otwarte, jednoramienne badanie fazy II	PRO	3/34 (9): AE – 1, niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny – 1, problemy administracyjne – 1	8	Novartis
Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32] NCT00685373	IID	Wieloośrodkowe (USA, Europa, Indie, Turcja)	Otwarte, jednoramienne badanie fazy III	PRO	15/166 (9): AE – 3, wycofanie zgody – 5, brak skuteczności – 3, stan nie wymaga już podania leku – 1, LTFU – 2, niezgodność z protokołem – 1	8	Novartis
Sibley 2015 [33, 34] NCT00770601	IID	Jednoośrodkowe (USA)	Otwarte, jednoramienne badanie fazy III. Do badania rekrutowano pacjentów z trwającego badania dla ANA (NCT00069329, badanie to zostało uwzględnione w niniejszej analizie). Badanie przerwano w dniu 17 lutego 2011 r. ze względu na brak zgody na rekrutację pacjentów z ciężką postacią NOMID, brak zamiaru ekspansji do dodatkowych ośrodków i brak nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.	PRO	0/6 (0)	6	Novartis
Gül 2015 [35, 36]	IID	Jednoośrodkowe (Turcja)	Otwarte, jednoramienne, pilotażowe badanie fazy II.	PRO	0/13 (0)	6	Novartis

Badanie	Typ i podtyp badania wg. AOTMIT	Liczba ośrodków/ lokalizacja	Metodyka	Kierunek badania	Utrata z badania, n/N (%)	Ocena NICE	Sponsor
NCT01088880			Badanie składało się z 30-dniowej fazy <i>run-in</i> , w której pacjenci byli obserwowani pod kątem wystąpienia ataku oraz fazy leczenia KAN.				
Brik 2014 [37, 38] NCT01148797	IID	Wieloośrodkowe (Izrael)	Otwarte, jednoramiennie badanie fazy II. Badanie składało się z 30-dniowej fazy <i>run-in</i> , w której pacjenci byli obserwowani pod kątem wystąpienia ataku oraz fazy leczenia KAN.	PRO	0/7 (0)	7	Novartis
Gattorno 2017 [39, 40] NCT01242813	IID	Wieloośrodkowe (Włochy, Anglia, Irlandia)	Otwarte, jednoramiennie badanie fazy II. Badanie składało się z 3 części: <ul style="list-style-type: none"> okresu leczenia trwającego 4 mies. podczas którego pacjenci przyjmowali KAN raz na 4 tyg., fazy odstawienia, w której pacjenci zaprzestawali przyjmowania KAN, zaś w przypadku wystąpienia zaostrzenia ponownie otrzymywali KAN w dawce zgodnej z ostatnią przyjętą dawką w fazie leczenia., oraz fazy przedłużonej, w której pacjenci przyjmowali KAN raz na 8 tyg. 	PRO	2/20 (10): LTFU	7	Novartis
Arostegui 2017 [41–43] NCT01303380	IID	Wieloośrodkowe (Hiszpania)	Otwarte, jednoramiennie badanie fazy II składające się z 3 części: <ul style="list-style-type: none"> Fazy leczenia trwającej 6 mies. Fazy odstawienia, w której pacjenci zaprzestawali przyjmowania KAN aż do momentu wystąpienia zaostrzenia. W chwili wystąpienia zaostrzenia pacjenci przechodzili do kolejnej fazy badania, oraz Fazy przedłużonej badania, w której pacjenci ponownie przyjmowali KAN. 	PRO	1/9 (11): brak zgodności z protokołem	7	Novartis
Badania dla ANA							
Golbach-Mansky 2006 [44–48] NCT00069329	IID	Jednoośrodkowe (USA)	Otwarte, jednoramiennie badanie fazy I i II. Badanie składało się z 3 części: <ul style="list-style-type: none"> fazy leczenia trwającej 3 mies. fazy odstawienia, która trwała do momentu wystąpienia zaostrzenia lub w przypadku braku zaostrzenia - 7 dni fazy przedłużonej trwającej do 24 mies., w której uwzględniono pacjentów z fazy odstawienia, u 	PRO	2/43 (5), brak opisu przyczyny utraty	7	NIAMS

Badanie	Typ i podtyp badania wg. AOTMiT	Liczba ośrodków/ lokalizacja	Metodyka	Kierunek badania	Utrata z badania, n/N (%)	Ocena NICE	Sponsor
			których wystąpiło zaostrzenie Z powodu ciężkości zaostrzeń w fazie odstawienia, w trakcie badania podjęto decyzję o zaprzestaniu czasowego odstawienia ANA.				
Ross 2008 [49]	IID	Jednoośrodkowe (Kanada)	Otwarte badanie jednoramienne	PRO	bd	4	APDA

CHQ-PF50 - Child Health Questionnaire-Parent Form 50; PGA - physician's global assessment – kontrola choroby w ocenie lekarza; OUN – ośrodkowy układ nerwowy, WBC – *white blood cells* – białe krwinki; VAS – *visual analogue scale* – wizualna skala analogowa, ESR - *erythrocyte sedimentation rate* – odczyn Biernackiego; ASHA - American Speech and Hearing Association; HBV/HCV – wirus zapalenia wątroby B/C; NIAMS - *National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases*; APDA - *The Atlantic Provinces Dermatology Association*;

Tabela 11.
Charakterystyka populacji włączonych do analizy badań nRCT

Badanie	N	Populacja			Oceniane punkty końcowe
		Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
Badania dla KAN					
Brogan 2019 [22] NCT01302860 NCT01576367	17	CAPS, w tym: • FCAS (n=1), • MWS (n=12), • NOMID/CINCA (n=4)	<p>Badanie podstawowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjenci z rozpoznaniem CAPS w wieku od 28 dni do 60 mies., z potwierdzoną mutacją NLRP3 i m.c. $\geq 2,5$ kg; Pacjenci stosujący wcześniej inhibitory IL-1 (ANA lub riloncept) zostali włączeni do badania jeśli przerwali terapię przed jego rozpoczęciem i mieli aktywną postać choroby. <p>Faza przedłużona:</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku ≥ 1 rok, którzy ukończyli badanie podstawowe. 	<p>Badanie podstawowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> Noworodki urodzone przedwcześnie; Pacjenci, u których w wywiadzie stwierdzono nawracające infekcje lub podejrzenie aktywnej infekcji lub uśpionej gruźlicy; Pacjenci z neutropenią; Pacjenci leczeni immunosupresyjnie, lub którym podano żywą szczepionkę do 3 mies. przed kwalifikacją do badania. 	<p>I-rzędowy PK: Odsetek pacjentów w wieku ≤ 4 lat, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź w 56 tyg. (badanie podstawowe), odsetek pacjentów bez nawrotu choroby w 80,104,128,152 tyg. (faza przedłużona)</p> <p>Pozostałe PK: Odsetek pacjentów w wieku ≤ 2 lat, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź w 56 tyg.; aktywność choroby mierzona za pomocą PGA; zmiana CRP i SAA w 56 tyg.; odsetek pacjentów, którzy otrzymali szczepienie w okresie trwania badania; ocena poziomu przeciwciał po zaszczepieniu szczepami inaktywowanymi w ramach programu szczepień; przeciwciała przeciwko KAN, powikłania odległe, profil bezpieczeństwa</p>
Imagawa 2013 [25, 26] NCT00991146	19	CAPS, w tym: • MWS (n=7), • NOMID/CINCA (n=12)	<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku ≥ 2 lat z kliniczną diagnozą FCAS, MWS lub NOMID; Pacjenci wcześniej nieleczeni lub leczeni. W przypadku pacjentów przyjmujących wcześniej ANA wymagany był okres 	<ol style="list-style-type: none"> Przyjmowanie inhibitorów TNF-alfa lub IL-6 w okresie trwania badania; Pacjenci, którym podano żywą szczepionkę w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania. 	<p>I-rzędowy PK: Odsetek pacjentów bez nawrotu choroby w 24 tyg. obserwacji</p> <p>Pozostałe PK: Całkowita odpowiedź na leczenie, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, profil farmakokinetyczny, powikłania odległe, profil bezpieczeństwa</p>

Badanie	N	Populacja			Oceniane punkty końcowe
		Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
			<p>„wymywania” trwający ≥6h;</p> <p>3. Pacjenci przyjmujący DMARD, NLPZ i/lub sterydy mogli zostać włączeni do badania i kontynuować terapię, jeśli dawka przyjmowanych leków była stabilna przez ≥4 tyg. przed rozpoczęciem badania;</p> <p>4. Kobiety w wieku reprodukcyjnym pod warunkiem przyjmowania środków antykoncepcyjnych przez cały okres badania i w okresie 3 msc po przyjęciu ostatniej dawki KAN.</p>		
<p>Kuemmerle-Deschner 2011 [28, 29] NCT00487708</p>	34	<p>CAPS (MWS (n=5), NOMID/CINCA(n=2))</p>	<p>1. Pacjenci w wieku 4-75 lat, z masą ciała od ≥12 do <100 kg, z mutacją NLRP3 oraz klinicznym obrazem CAPS, którzy wymagają interwencji medycznej;</p> <p>2. Pacjenci z ciężką aktywnością choroby, przyjmujący terapię sterydami mogli zostać włączeni do badania, jeśli dawka sterydów była stała przez ≥1 tydz. przed wizytą skrinigową;</p> <p>3. Pacjenci przyjmujący ANA zostali włączeni do badania, jeśli terapia została przerwana i przeszli przez 15-dniowy okres „wymywania”;</p> <p>4. Kobiety w wieku reprodukcyjnym zostały zakwalifikowane pod warunkiem przyjmowania środków antykoncepcyjnych przez cały okres badania i w okresie 3 mies. po przyjęciu ostatniej dawki KAN.</p>	<p>1. Przyjmowanie inhibitorów IL-1 w trakcie badania; przyjmowanie kolchicyny, chlorambucylu, dapsonu, azatiopryny, mykofenolanu mofetylu < 3 tyg. przed podaniem interwencji; terapia przeciwciałami (m.in. przeciw TNF-alfa) < 60 dni przed podaniem interwencji;</p> <p>2. Uczestnictwo w badaniu klinicznym, w którym interwencja była inna niż ANA w okresie 4 tyg przed rozpoczęciem badania;</p> <p>3. Utrata 400 ml krwi i więcej w ciągu 8 tyg. poprzedzających badanie;</p> <p>4. Zaburzenia EKG, wydłużony odstęp QT;</p> <p>5. Pacjenci w trakcie infekcji lub ze źle kontrolowaną cukrzycą lub z obniżoną odpornością. Pacjenci z HIV, HBV, HCV, gruźlicą, chłoniakiem w wywiadzie,</p> <p>6. Pacjenci po transplantacji nerek;</p> <p>7. Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu 12 mies. przed przyjęciem pierwszej dawki;</p> <p>8. Pacjenci, którym podano szczepionki żywe w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania.</p>	<p>I-rzędowy PK: Czas do wystąpienia zaostżenia choroby po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie;</p> <p>Pozostałe PK: Odsetek pts którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie; zmiany parametrów CRP i SAA, aktywność choroby oceniana za pomocą PGA, profil farmakokinetyczny, powikłania odległe, profil bezpieczeństwa.</p>
<p>Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32] NCT00685373</p>	16 6	<p>CAPS (FCAS (n=30), MWS (n=103), NOMID/CINCA (n=32))</p>	<p>1. Pacjenci w wieku ≥3 lat;</p> <p>2. Pacjenci wcześniej leczeni inh bitorami IL-1 mogli zostać uwzględnieni w badaniu pod warunkiem przerwania</p>	<p>1. Nadwrażliwość na KAN i jego komponenty;</p> <p>2. Pacjenci, którym podano szczepionki żywe w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania;</p>	<p>I-rzędowy PK: Odsetek pacjentów z AE, SAE, zgonem, przerwaniem badania związanym z AE, infekcjami lub reakcją w miejscu wstrzyknięcia;</p> <p>Pozostałe PK: Odsetek pacjentów bez</p>

Badanie	N	Populacja			Oceniane punkty końcowe
		Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
			<p>terapii oraz odbicia okresu „wymywania” trwającego min. 1 dzień dla ANA oraz min. 8 tyg. dla pozostałych inhibitorów IL-1;</p> <p>3. Wszyscy pacjenci przed włączeniem do badania lub w trakcie mieli wykonany test pod kątem mutacji NLRP3;</p> <p>4. Kobiety w wieku reprodukcyjnym pod warunkiem przyjmowania środków antykoncepcyjnych przez cały okres badania i w okresie 3 msc po przyjęciu ostatniej dawki KAN.</p>	<p>3. Infekcje, w tym gruźlica.</p>	<p>nawrotu choroby, odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, zmiana względem wartości wyjściowych w SAA i CRP, aktywność choroby oceniana za pomocą PGA, profil farmakokinetyczny, profil bezpieczeństwa.</p>
Sibley 2015 [33, 34] NCT00770601	6	NOMID	<p>1. Pacjenci w wieku ≥ 2 lat;</p> <p>2. Kobiety w wieku reprodukcyjnym pod warunkiem przyjmowania środków antykoncepcyjnych przez cały okres badania i w okresie 3 msc po przyjęciu ostatniej dawki KAN;</p> <p>3. Co najmniej 2 objawy NOMID spośród: typowej wysypki skórnej, zajęcia OUN, typowych zmian w obrazie RTG;</p> <p>4. Początek choroby co najmniej w 6 m.ż.</p> <p>5. Wykluczenie gruźlicy;</p> <p>6. Pacjenci przyjmujący doustne leki sterydowe (< 20 mg/d lub $\leq 0,4$ mg/kg prednizonu lub ekwiwalentu prednizonu), NLPZ, DMARD w stabilnej dawce przez okres ≥ 4 tyg. przed włączeniem do badania, z założeniem stopniowej redukcji dawki leków sterydowych po rozpoczęciu przyjmowania KAN.</p>	<p>1. Kobiety w ciąży lub w okresie karmienia piersią;</p> <p>2. Uczestnictwo w badaniu klinicznym na 4 tyg przed podaniem pierwszej dawki leku, w którym interwencją był lek inny niż KAN lub ANA;</p> <p>3. Utrata ≥ 300 ml krwi na 8 tyg przed włączeniem do badania;</p> <p>4. Zaburzenia EKG, wydłużony odstęp QT;</p> <p>5. Pacjenci z obniżoną odpornością, pacjenci z HIV, HBV, HCV, gruźlicą;</p> <p>6. Współwystępujące choroby reumatyczne lub systemowe;</p> <p>7. Pacjenci, którym podano szczepionki żywe w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania;</p> <p>8. Po transplantacji nerki lub chorobie nowotworowej;</p> <p>9. Zaburzenia parametrów wątrobowych.</p>	<p>I-rzędowy PK: Odsetek pacjentów z całkowitą remisją choroby (OUN oraz zapalną) w 6 mies.</p> <p>Pozostałe PK: Ocena bólu w skali VAS, aktywność choroby mierzona za pomocą PGA w skali VAS, ACR 66/68, Laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego (ESR, SAA, CRP), powikłania odległe, profil bezpieczeństwa</p>
Gül 2015 [35, 36] NCT01088880	13	crFMF	<p>1. Pacjenci w wieku 12-75 lat, u których stwierdzono aktywną postać FMF zdiagnozowanej zgodnie z kryteriami Tel-Hashomer, pomimo stosowania najwyższej tolerowanej dawki kolchicyny;</p> <p>2. Pacjenci, u których wystąpiło ≥ 1 typowe zaostrzenie objawów choroby w miesiącu, z genetycznie potwierdzoną diagnozą (≥ 1 z 10 poznanych mutacji</p>	<p>1. Krańcowa niewydolność narządów spowodowana amyloidozą;</p> <p>2. Pacjenci przyjmujący steroidy w ciągu 1 mies. przed rozpoczęciem badania;</p> <p>3. Inna choroba reumatyczna aktualnie lub w wywiadzie;</p> <p>4. Gruźlica lub inne aktywne bądź przewlekłe choroby infekcyjne;</p> <p>5. Aktywna lub przewlekła choroba infekcyjna</p>	<p>I-rzędowy PK: Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstotliwości zaostrzeń choroby dostosowanej do czasu (84 dni).</p> <p>Pozostałe PK: Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły zaostrzenia choroby w okresie trwania badania; czas od przyjęcia KAN do wystąpienia zaostrzenia; laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego (SAA, CRP); Kontrola objawów choroby w ocenie lekarza oraz w ocenie pacjenta; jakość życia, profil</p>

Badanie	N	Populacja			Oceniane punkty końcowe
		Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
			<p>genu MEFV), z wyłączeniem pacjentów z objawowa amyloidozą;</p> <ol style="list-style-type: none"> Udokumentowane ≥ 1 zaostrzenie choroby w miesiącu w okresie 3 mies. przed włączeniem do fazy „run-in”; Zdiagnozowane FMF typu 1 z nawracającymi, krótkimi epizodami stanów zapalnych i zapaleniem błony surowiczej, udokumentowane ≥ 1 zaostrzenie choroby w miesiącu, trwające 12-72h, w okresie 6 mies. poprzedzających badanie; Pacjenci leczeni inh bitorami IL-1 pod warunkiem spełnienia okresu „wmywania” trwającego min. 3 dni dla ANA lub 3 tyg. dla rilonaceptu, którzy doświadczyli ≥ 2 zaostrzenia choroby w okresie bez przyjmowania leczenia; Pacjenci leczeni inh bitorami TNF-alfa pod warunkiem spełnienia okresu „wmywania” trwającego min. 4 tyg. przed randomizacją dla etanerceptu lub 8 tyg. dla adalimumabu lub infliksymabu; Kobiety w wieku reprodukcyjnym pod warunkiem stosowania dwóch dostępnych metod antykoncepcyjnych; W przypadku przyjmowania interferonu okres „wmywania” trwający 1 miesiąc. <p>Do fazy leczenia włączano pacjentów, u których wystąpił ≥ 1 atak choroby w trakcie 30-dniowej fazy „run-in”.</p>	<p>lub poważna infekcja, wymagająca hospitalizacji lub leczenia dożylnego antybiotykami w okresie 30 dni lub przyjmowanie antybiotyków doustnie w okresie 14 dni przed włączeniem do badania;</p> <ol style="list-style-type: none"> Okres ciąży lub karmienia piersią; Choroba nowotworowa w okresie 5 lat poprzedzających badanie. 	<p>bezpieczeństwa.</p>
Brik 2014 [37, 38] NCT01148797	15	crFMF	<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku 4-20 lat z rozpoznaną FMF zgodnie z kryteriami Tel-Hashomer; Pacjenci z typem 1 choroby, charakteryzującym się nawracającymi i krótkimi epizodami zapalenia, u których obserwowano ≥ 3 ostre ataki FMF w ciągu ostatnich 3 mies.; Pacjenci, u których stwierdzono nietolerancję lub oporność na terapię kolchicyną; 	<ol style="list-style-type: none"> Krańcowa dysfunkcja narządowa spowodowana amyloidozą (potwierdzona na podstawie biopsji lub proteinuria $>0,5g/d$); Przyjmowanie leków sterydowych (doustnie lub dożylnie) z powodu FMF w okresie 1 mies. przed badaniem (Dopuszczono przyjmowanie leków sterydowych z powodów innych niż FMF do decyzji badacza i sponsora); Zapalna choroba reumatyczna inna niż FMF 	<p>I-rzędowy PK: Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości zaostrzeń choroby w okresie trwania leczenia względem okresu przed rozpoczęciem leczenia;</p> <p>Pozostałe PK: Laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, aktywność choroby oceniana za pomocą PGA, czas od ostatniego podania KAN (dzień 57) do wystąpienia zaostrzenia choroby, jakość życia, profil bezpieczeństwa.</p>

Badanie	N	Populacja			Oceniane punkty końcowe
		Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
			<p>4. Pacjenci przyjmujący wcześniej terapię biologiczną mogli zostać włączeni do badania pod warunkiem przerwania terapii, odbycia okresu „wymywania”: dla ANA okres przerwy 3 dni, etanerceptu – 4 tyg., oraz wystąpienia ≥ 2 ataków przed włączeniem do badania;</p> <p>5. Kobiety w wieku reprodukcyjnym pod warunkiem przyjmowania środków antykoncepcyjnych przez cały okres badania i w okresie 3 msc po przyjęciu ostatniej dawki KAN.</p> <p>Do fazy leczenia włączano pacjentów, u których wystąpił 1 atak choroby w trakcie 30-dniowej fazy „run-in”.</p>	<p>aktualnie lub w wywiadzie. Pacjenci z niezakaźnymi chorobami przewodu pokarmowego (chorobami zapalnymi jelit), przewlekłymi lub ostrymi zaburzeniami funkcji nerek lub wątroby lub znaczącymi zaburzeniami krzepnięcia krwi;</p> <p>4. Nieprawidłowości parametrów biochemicznych (AST, ALT, BUN 2x > górnej granicy normy lub kreatynina >1,5mg/dl i inne istotne klinicznie na 28 dni przed rozpoczęciem badania;</p> <p>5. Pacjenci z HIV, HBV, HCV, gruźlicą;</p> <p>6. Kobiety w ciąży lub w okresie karmienia piersią;</p> <p>7. Aktywna lub przewlekła choroba infekcyjna lub poważna infekcja, wymagająca hospitalizacji lub leczenia dożylnego antybiotykami w okresie 30 dni lub przyjmowanie antybiotyków doustnie w okresie 14 dni przed włączeniem do badania;</p> <p>8. Choroba nowotworowa w wywiadzie z wyłączeniem raka płaskonabłonkowego skóry po powodzeniu terapii;</p> <p>9. Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym na 30 dni przed przyjęciem interwencji.</p> <p>10. Szczepionki żywe w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania.</p> <p>11. Stan kliniczny pacjenta, który w opinii badacza wyklucza pacjenta z udziału w badaniu;</p> <p>12. Uzależnienie od a alkoholu lub narkotyków w okresie 6 mies. przed rozpoczęciem badania.</p>	
Gattorno 2017 [39, 40] NCT01242813	20	TRAPS	<p>1. Pacjenci w wieku ≥ 4 lat z kliniczną diagnozą aktywnego lub nawracającego TRAPS oraz z potwierdzoną mutacją TNFRSF1A;</p> <p>2. >6 epizodów zaostrzenia choroby na rok (przed przyjęciem efektywnej terapii biologicznej), trwających ≥ 8 dni;</p> <p>3. Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie przypadku wcześniejszego</p>	<p>1. Kobiety w ciąży lub w okresie karmienia piersią;</p> <p>2. Pacjenci z obniżoną odpornością, pacjenci z HIV, gruźlicą;</p> <p>3. Pacjenci, którym podano szczepionki żywe w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania, podczas badania i do 3 mies. po otrzymaniu ostatniej dawki;</p> <p>4. Choroba nowotworowa w okresie 5 lat</p>	<p>I-rzędowy PK: Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą/niemal całkowitą odpowiedź na leczenie w 15 dobie;</p> <p>Pozostałe PK: Odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą/niemal całkowitą odpowiedź na leczenie w 8. dobie; czas do remisji / nawrotu choroby; aktywność choroby oceniana za pomocą PGA, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, jakość życia, profil bezpieczeństwa.</p>

Badanie	N	Populacja			Oceniane punkty końcowe
		Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
			<p>podawania ANA;</p> <p>4. Aktywna choroba TRAPS w momencie włączenia do badania, tj. PGA ≥ 2 lub CRP ≥ 10 mg/L lub SAA ≥ 10 mg/L;</p> <p>5. Przewlekła choroba TRAPS pod w przypadku przyjmowania kortykosteroidów, pod warunkiem stabilnej dawki $\leq 0,2$ mg/kg/d prednizonu lub ekwiwalentu, w okresie 1 tyg przed rozpoczęciem badania; Nie dopuszczono przyjmowania większej dawki kortykosteroidów na tydzień przed pierwszą wizytą w ramach badania;</p> <p>6. Okres zaprzestania terapii wynosił: ≥ 24h dla ANA, ≥ 1 tydz. dla rilonaceptu, ≥ 3 tyg dla tocilizumabu, ≥ 4 tyg dla etanerceptu, ≥ 26 tyg dla rytuksimabu; 4-12 tyg dla DMARD, ≥ 8 tyg dla badanego leku biologicznego oraz ≥ 30 dni lub 5 okresów półtrwania dla innego badanego leku (jeśli był to okres dłuższy niż 30 dni).</p>	<p>5. Nawracająca lub aktywna infekcja bakteryjna, wirusowa lub grzybicza w wywiadzie;</p> <p>6. Przyjmowanie KAN w okresie 3 mies. przed pierwszą wizytą w ramach badania.</p>	
Arostegui 2017 [41–43] NCT01303380	9	HIDS/MKD	<p>1. Pacjenci w wieku ≥ 2 lat</p> <p>2. Diagnoza HIDS ustalona przez identyfikację biallelicznych mutacji MVK;</p> <p>3. Aktywność choroby zdefiniowana jako PGA ≥ 2; CRP > 10 mg/L;</p> <p>4. Pacjenci, którzy w okresie 6 msc przed rozpoczęciem badania mieli minimum 3 ciężkie zaostrzenia choroby przebiegające z gorączką, które trwały co najmniej 4 dni i nie stosowali w tym okresie leczenia innego niż leczenie objawowe</p> <p>5. Okres zaprzestania terapii wynosił: ≥ 24h dla ANA, ≥ 2 tyg dla etanerceptu, ≥ 8 tyg dla adalimumabu, ≥ 12 tyg dla infl ksimumabu, ≥ 8 tyg lub 5 okresów półtrwania dla innego badanego leku biologicznego (jeśli był to okres dłuższy niż 8 tyg).</p>	<p>1. Kobiety w ciąży lub w okresie karmienia piersią;</p> <p>2. Pacjenci z obniżoną odpornością (m.in. HIV dodatni), pacjenci z HBV lub HCV,;</p> <p>3. Pacjenci, którym podano szczepionkę żywą w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania;</p> <p>4. Dodatni wynik testu przesiewowego w kierunku gruźlicy;</p> <p>5. Przyjmowanie innej niż KAN interwencji w badaniu klinicznym na 30 dni przed włączeniem do badania;</p> <p>6. Nawracające infekcje w wywiadzie lub aktywne infekcje; dodatni test na gruźlicę na dwa miesiące przed lub w momencie rozpoczęcia badania;</p> <p>7. Choroba nowotworowa w okresie 5 lat.</p>	<p>I-rzędowy PK: Zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby w 6-miesięcznym okresie leczenia względem 6-miesięcznego okresu przed rozpoczęciem terapii.</p> <p>Pozostałe PK: Zmniejszenie częstości, czasu trwania zaostrzeń choroby w różnych punktach czasowych, aktywność choroby oceniana za pomocą PGA w pięciostopniowej skali w różnych punktach czasowych, czas do ustąpienia zaostrzeń choroby po pierwszym podaniu KAN, czas do wystąpienia nawrotu choroby po ostatniej dawce interwencji, dawkowanie KAN, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, badania genetyczne, profil bezpieczeństwa.</p>
Badania dla ANA					

Badanie	N	Populacja			Oceniane punkty końcowe
		Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
Golbach-Mansky 2006 [44–48] NCT00069329	43	NOMID	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stwierdzenie co najmniej 2 objawów spośród: wysypki skórnej, zajęcia OUN, zmian przerostowych nasad kości lub rzepki w obrazie radiologicznym; 2. Początek objawów do 6 mies. życia; 3. Wykluczenie gruźlicy; Terapia w przypadku uśpionej gruźlicy; 4. Stabilna dawka leków sterydowych, NLPZ, DMARD na 4 tyg. przed włączeniem do badania; 5. Pacjenci przyjmujący wcześniej leki biologiczne, mogli zostać uwzględnieni w badaniu, pod warunkiem przerwania terapii oraz odbycia okresu „wmywania” trwającego min. 6 okresów półtrwania dla inhibitorów TNF (dla etanerceptu ≥ 3 dni przed włączeniem do okresu obserwacji, 27 dni dla infliksymabu i adalimumabu oraz 3 dni dla talidomidu); 6. Kobiety w wieku rozrodczym pod warunkiem negatywnego wyniku testu ciążowego przed rozpoczęciem badania oraz deklaracji kontroli urodzeń. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci, którym podano szczepionki żywe w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania; 2. Pacjenci z HIV, HBV, HCV, niewydolnością serca, chorobą nowotworową w wywiadzie; 3. Pacjenci w trakcie choroby infekcyjnej lub po przebytej gruźlicy płuc niezależnie od posiadanej dokumentacji medycznej sposobu leczenia. Pacjenci z gruźlicą lub po kontakcie z osobą chorą na gruźlicę; 4. Przyjmowanie antagonistów IL-1 w okresie 3 msc przed badaniem lub przyjmowanie przeciwciał anty CD4; 5. Współistniejące choroby reumatyczne lub systemowe; zaburzenia parametrów biochemicznych krwi na wycicie rozpoczynającej; 6. Uczestnictwo w badaniu klinicznym na 4 tyg. przed 7. Kobiety w ciąży lub w okresie karmienia piersią; 8. Nadwrażliwość na pochodne E.coli lub którykolwiek ze składników ANA; 9. Nieprawidłowości parametrów biochemicznych (AST, ALT, kreatynina, WBC, płytki krwi). 	<p>I-rzędowe PK: DSSS (po 36 i po 60 mies.); laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego (CRP $\leq 0,5$mg/dL, SAA ≤ 10 mg/L, ESR ≤ 25 mm/h);</p> <p>Pozostałe PK: ogólna aktywność choroby oceniana za pomocą PGA w skali VAS; ocena bólu w skali VAS; ustąpienie stanu zapalnego, zmiana wykryta w badaniu MRI mózgu, powikłania odległe, jakość życia, profil farmakokinetyczny, profil bezpieczeństwa.</p>
Ross 2008 [49]	8	FCAS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci z długotrwałym FCAS, z mutacją L307P; 2. Objawy choroby utrudniające czynności życia codziennego co najmniej 4 razy w roku w okresie poprzedzającym włączenie do badania. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Przyjmowanie leków przeciwhistaminowych, sterydowych, NLPZ, anabolicznych, ketotifenu na 2 tygodnie przed włączeniem do badania; 2. Wcześniejsze leczenie ANA lub inh bitorami IL-1; 3. Pacjenci z chorobą nowotworową w okresie 5 lat przed rozpoczęciem badania. 	Objawy raportowane przez pacjenta, reakcja po ekspozycji na niską temperaturę otoczenia, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego (CRP, SAA), ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza specyficznego dla dermatologii, profil bezpieczeństwa.

ASHA - American Speech and Hearing Association; CHQ-PF50 - Child Health Questionnaire-Parent Form 50; CHAQ - *ang. Childhood Health Assessment Questionnaire* - kwestionariusz do oceny jakości życia, ocena w skali od 0 do 3, gdzie 0 oznacza brak trudności w wykonywaniu czynności, a 3 oznacza niezdolność do wykonania czynności; DMARD - *ang. disease-modifying antirheumatic drugs* - leki modyfikujące przebieg choroby; DSSS - *ang. Diary Symptom Sum Score* - 4-stopniowa skala do oceny objawów choroby tj. gorączka, wysypka skórna, ból stawów, wymioty, ból głowy, gdzie 0 oznacza brak objawów, a 4 najwyższe nasilenie objawów; ESR - *erythrocyte sedimentation rate* - odczyn Biernackiego; HBV/HCV - wirus zapalenia wątroby B/C; MRI - rezonans magnetyczny; NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne; OUN - ośrodkowy układ nerwowy; PGA - physician's global assessment - kontrola choroby w ocenie lekarza; WBC - *white blood cells* - białe krwinki; VAS - *visual analogue scale* - wizualna skala analogowa;

Tabela 12.
Schemat podawania interwencji w badaniach nRCT włączonych do analizy

Badanie	Interwencja		
	Schemat podania	Kointerwencje	OI /FU
Badania dla KAN			
Brogan 2019 [22] NCT01302860 NCT01576367	2 mg/kg s.c. q8w Pacjenci bez całkowitej odpowiedzi po pierwszej dawce oraz ci, u których wystąpiło zaostrzenie przed kolejną dawką kwalifikowali się do stopniowego zwiększania dawki (4, 6 lub 8 mg/kg). W przypadku pacjentów wcześniej leczonych inh bitorami IL-1 oraz dla pacjentów z NOMID, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia zaostrzenia, dawka początkowa wynosiła 4 mg/kg q8w.	bd	Badanie podstawowe: 56 tyg. Faza przedłużona: 6-24 mies. (do momentu uzyskania 152 tyg. OI w całym badaniu)
Imagawa 2013 [25, 26] NCT00991146	150 mg s.c. q8w lub 2 mg/kg m.c. q8w u pacjentów o m.c. ≤40 kg W przypadku pacjentów, którzy nie uzyskali (bądź nie utrzymali) pełnej odpowiedzi zezwolono na stopniowe zwiększanie dawki KAN do dawki maksymalnej 600 mg (lub 8 mg/kg). W przypadku pacjentów, u których utrzymanie odpowiedzi nie było możliwe po zastosowaniu maksymalnych dawek KAN, dopuszczono możliwość skrócenia okresu pomiędzy kolejnymi dawkami.	Dopuszczono możliwość stosowania NLPZ, DMARD oraz doustnych sterydów, jeśli dawka tych leków była stabilna przez okres ≥4 tyg. przed rozpoczęciem badania. Dawkę sterydów zmniejszono po pierwszym cyklu terapii KAN – według uznania badacza.	Badanie podstawowe: 24 tyg. Faza przedłużona: 22 mies.
Kuemmerle-Deschner 2011 [28, 29] NCT00487708	Pojedyncza dawka 150 mg s.c. lub 2 mg/kg m.c. u pacjentów o m.c. ≤40 kg Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi całkowitej w okresie 7 dni od podania pierwszej dawki KAN otrzymali ponowną dawkę KAN (5 lub 10 mg/kg i.v.) jako terapię ratunkową. Terapia ratunkowa powtarzana była przy każdym zaostrzeniu choroby.	Dopuszczono możliwość stosowania doustnych sterydów, jeśli dawka była stabilna przez okres ≥1 tyg. przed skринingiem	52 tyg.
Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32] NCT00685373	150 mg s.c. q8w lub 2 mg/kg m.c. q8w u pacjentów o m.c. ≤40 kg. U pacjentów z objawami resztkowymi dawkę KAN zwiększano do dawki maksymalnej 600 mg (lub 8 mg/kg) i/lub zmniejszano odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami.	bd	24 mies.
Sibley 2015 [33, 34] NCT00770601	Pierwszych trzech pacjentów: 150 mg s.c. q8w lub 2 mg/kg m.c. q8w u pacjentów o m.c. ≤40; kolejni pacjenci: 300 mg s.c. q8w lub 4 mg/kg m.c. q8w u pacjentów o m.c. ≤40 W przypadku pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie do 15 dnia od podania pierwszej dawki, podawano drugą dawkę o tej samej wysokości i dawkę podtrzymującą 600 mg (lub 8mg/kg). W przypadku zaostrzenia choroby podawano drugą dawkę podtrzymującą 450 mg (lub 6 mg/kg). Jeśli u pacjenta nadal nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie ponownie otrzymywał dawkę 600 mg (lub 8 mg/kg) i kolejne dawki podtrzymujące 600 mg (lub 8 mg/kg) q8w lub q4w. W trakcie trwania badania odstępy pomiędzy dawkowaniem zmniejszono do	Dopuszczono możliwość stosowania metotreksatu, etanerceptu, kolchicyny, cyklosporyny, doustnych leków sterydowych oraz NLPZ, jeśli dawka tych leków była stabilna przez okres ≥4 tyg. przed rozpoczęciem badania. Dawkę sterydów zmniejszono po pierwszym cyklu terapii KAN – według uznania badacza.	24 mies.

Badanie	Interwencja		
	Schemat podania	Kointerwencje	OI /FU
	4 tyg.		
Gül 2015 [35, 36] NCT01088880	150 mg s.c. q4w W przypadku pacjentów, u których doszło do zaostrzenia pomiędzy 1. a 2. dawką KAN, dawkę leku można było zwiększyć do 300 mg s.c. q4w	Wszyscy pacjenci przyjmowali stabilną dawkę kolchicyny (1,5-2,0 mg/dobę)	12 tyg. + 2 mies. FU (lub do momentu wystąpienia kolejnego ataku)
Brik 2014 [37, 38] NCT01148797	2 mg/kg s.c. (maks. 150mg) q4w W przypadku wystąpienia ataku pomiędzy dniem 1 a 29 (od przyjęcia pierwszej dawki KAN) dawka została podwojona (4 mg/kg, maks. 300 mg).	Wszyscy pacjenci przyjmowali kolchicynę	86 dni + 2 mies. FU (lub do momentu wystąpienia kolejnego ataku)
Gattorno 2017 [39, 40] NCT01242813	Faza leczenia: 150 mg s.c. q4w lub 2 mg/kg m.c. q4w u pacjentów o m.c. ≤40 kg Jednorazowe zwiększenie dawki do 300 mg (lub 4 mg/kg) było dozwolone u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie w 8 dni od podania pierwszej dawki KAN. Faza odstawienia: pacjenci przyjmowali KAN doraźnie, w przypadku wystąpienia zaostrzenia (dawka zgodna z ostatnią przyjętą dawką w fazie leczenia) Faza przedłużona: 150 mg s.c. q8w lub 2 mg/kg m.c. q8w u pacjentów o m.c. ≤40 kg	Leki sterydowe (w stabilnej dawce (≤0,2 mg/kg/d prednizonu lub ekwiwalentu) na tydzień przed rozpoczęciem badania; dopuszczono stopniową redukcję dawki od 29 dnia od uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie), 1 pacjent wymagał stałego przyjmowania leków sterydowych	Faza leczenia: 4 mies. Faza odstawienia: maks. 5 mies. Faza przedłużona: 24 mies.
Arostegui 2017 [41–43] NCT01303380	Faza leczenia: 300 mg s.c. q6w lub 4 mg/kg m.c. q6w u pacjentów o m.c. ≤40 kg Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie przed 4 tyg. badania dostali dodatkową dawkę KAN 150 mg (lub 2 mg/kg) w momencie zaostrzenia, natomiast kolejne dawki KAN zostały zwiększone do 450 mg (lub 6 mg/kg) q6w. Pacjenci, u których zaostrzenie choroby wystąpiło pomiędzy 5. a 6. tyg. otrzymali terapię ratunkową (NLPZ lub GKS), natomiast kolejne dawki KAN zostały zwiększone (od 6 tyg.) do 450 (lub 6 mg/kg) q6w. Faza odstawienia: pacjenci przyjmowali KAN doraźnie, w przypadku wystąpienia zaostrzenia Faza przedłużona: dawkowanie KAN zgodne z dawkowaniem w fazie leczenia	NLPZ lub GKS jako terapia ratunkowa w przypadku wystąpienia zaostrzenia choroby pomiędzy 5. a 6. tyg. badania	Faza leczenia: 6 mies. Faza odstawienia: maks. 6 mies. Faza przedłużona: 24 mies.
Badania dla ANA			
Golbach-Mansky 2006 [44–48]	Faza leczenia: 1 mg/kg/d przez 1 mies.; w przypadku braku poprawy zwiększenie dawki o 0,5-1 mg/kg/d do maksymalnej dawki 10 mg/kg/d	Dopuszczono możliwość stosowania NLPZ oraz DMARD, jeśli dawka tych leków była stabilna przez 4 tyg. przed włączeniem do badania	Faza leczenia: 3 mies. Faza odstawienia: maks. 7 dni Faza przedłużona: 24 mies.
Ross 2008 [49]	100 mg/d s.c.	bd	4 tyg OI + 2 tyg. FU. Dodatkowo, konsultacje

Badanie	Interwencja		
	Schemat podania	Kointerwencje	OI /FU
			telefoniczne po 4 i 16 mies. od zakończenia badania.

Tabela 13.
Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniach nRCT włączonych do analizy

Badanie	N	Wyjściowa charakterystyka pacjentów							
		Wiek w latach; średnia (SD)	% kobiet	Czas trwania choroby [lata]; średnia (SD)	Epizody zaostrzeń choroby / rok; średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie	Choroby współistniejące	CRP [mg/l], średnia (SD)	SAA [mg/l], średnia (SD)
Badania dla KAN									
Brogan 2019 [1–3] NCT01302860 NCT01576367	17	1,9 (1,39)	29,4	2,6 (1,5)	bd	bd	bd	7 [0–165] ^a	9 [0–861] ^a
Imagawa 2013 [25, 26] NCT00991146	19	14,8 (11,4)	36,8	bd	bd	10 (52,6%) – ANA	bd	45,2 (43)	324,2 (364)
Kuemmerle-Deschner 2011 [28, 29] NCT00487708	7 ^b	[4–17] ^a	61,8	bd	bd	6 (85,7%) – ANA	bd	23,4 (24,7)	63,4 (81,2)
Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32] NCT00685373	166	30,9 (18,4)	58,4	bd	bd	57 (34,3%) – KAN; bd - ANA lub inne inhibitory IL-1	bd	19,60 [0,4–257,6] ^{a,c}	35,60 [0–2010,0] ^{a,c}
Sibley 2015 [33] NCT00770601	6	18,7 (8,1)	33,3	bd	bd	6 (100%) – ANA 2 (33%) – DMARDs	bd	18 (16,2)	96,4 (100,3) ^d
Gül 2015 [35, 36] NCT01088880	9	22,3 (6,3)	77,8	bd	bd	9 (100%) – kolchicyna	bd	58 [bd] ^a	162 [bd] ^a
Brik 2014 [37, 38] NCT01148797	7	9,9 (3)	28,6	bd	bd	7 (100%) – kolchicyna	bd	74 [bd] ^a	>500 [bd] ^a
Gattorno 2017 [39, 40] NCT01242813	20	34,6 (18,4)	35,0	4,6 (3,6)	9,9 (2,3) ^e	13 (65%) – ANA 6 (30%) – ETA 10 (50%) – GKS 3 (15%) – NLPZ	3 (15%) – amyloidoza; 1 (5%) - rozstrzeń oskrzeli i zwłóknienie zaotrzewnowe w wywiadzie	125 [6–564] ^a	198 [16–2270] ^a
Arostegui 2017 [41–43] NCT01303380	9	16,1 (7,3)	66,7	bd	19,7 (12,8)	9 (100%) – NLPZ, 6 (67%) – kolchicyna 3 (33%) – GKS, 7 (78%) – ANA,	bd	37,7 (30,1) 117,7 [23–165] ^a	bd

Wyjściowa charakterystyka pacjentów									
Badanie	N	Wiek w latach; średnia (SD)	% kobiet	Czas trwania choroby [lata]; średnia (SD)	Epizody zaostrzeń choroby / rok; średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie	Choroby współistniejące	CRP [mg/l], średnia (SD)	SAA [mg/l], średnia (SD)
						2 (22%) – etanercept, 6 (67%) – antybiotyki, 2 (22%) – cymetydyna			
Badania dla ANA									
Golbach-Mansky 2006 [44–48]	18 ^a	11,0 (4,4)	44,4	bd	bd	9 (50%) – metotreksat, 3 (17%) – etanercept, 1 (6%) – talidomid, 2 (11%) – kolchicyna, 11 (61%) – GKS, 12 (67%) – NLPZ	bd	52,9 [40,0–105,0] ^f	174 [131–436] ^f
	26 ^h	11,5 (9,1)	50,0	bd	bd	9 (35%) – metotreksat, 3 (12%) – etanercept, 1 (4%) – talidomid, 2 (8%) – kolchicyna, 14 (54%) – GKS, 15 (58%) – NLPZ	bd	57,70 (7,22)	220,28 (38,28)
Ross 2008 [49]	8	50,1 (13,9)	75,0	bd	bd	bd	bd	bd	bd

a) Mediana [zakres]

b) Dane z publikacji uwzględniono tylko 7 pacjentów pediatrycznych. Brak danych dla pozostałych 27 dorosłych pacjentów uwzględnionych w badaniu.

c) Dotyczy pacjentów wcześniej nieleczonych KAN (n=109)

d) Dane dla 5 pacjentów

e) Dotyczy 9 pacjentów, u 11 pacjentów przewlekłe objawy choroby

f) Mediana [przedział międzykwartyłowy], dotyczy 18 pacjentów;

g) Dane z publikacji głównej Goldbach-Mansky 2006 wyłącznie dla 18 pacjentów. Brak danych dla całej kohorty 43 pacjentów.

h) Dane z publikacji Sibley 2012, prezentującej dane dla 26 pacjentów

C.3. Charakterystyka badań RWD

C.3.1. Charakterystyka badań RWD oceniających skuteczność i bezpieczeństwo KAN i ANA

Tabela 14.
Charakterystyka badań RWD (typu IVA) włączonych do analizy, w których prezentowano wyniki dla KAN i ANA

Badanie	Liczba ośrodków/ lokalizacja	N	Schemat badania	Populacja			Oceniane punkty końcowe	Metodyka			Sponsor
				Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		Kierunek badania	Utrata z badania	Ocena NICE	
Akar 2018 [50]	W (Turcja)	172	KAN, ANA	FMF	Pacjenci z FMF przyjmujący terapię inhibitorami IL-1 przez >6 mies.	bd	Średnia liczba epizodów zaostrzeń choroby/rok, przyczyna rozpoczęcia terapii IL-1, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	5	bd
Caorsi 2013 [51]	W (Włochy)	13	KAN, ANA ^a	CAPS	Pacjenci z CAPS, którzy przyjmowali terapię KAN	bd	Odpowiedź na leczenie, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, działania niepożądane, globalna ocena aktywności choroby z użyciem 4-stopniowej skali, jakość życia, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	7	bd
Cetin 2014 [52]	W (Turcja)	20	KAN, ANA	crFMF	Pacjenci z FMF zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami Tel-Hashomer lub Sheba Medical Center, przyjmujący terapię inhibitorami IL-1 (ANA lub KAN)	bd	Średnia liczba epizodów zaostrzeń choroby/rok, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	6	bd
Deshayes 2018 [53]	W (Francja, Belgia)	13	ANA, KAN	MKD	Pacjenci w wieku >16 lat z MKD, którzy przyjmowali terapię inhibitorami IL-1	bd	Odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	7	bd
Eroglu 2015 [54]	J (Turcja)	14	KAN, ANA,	crFMF	Pacjenci z FMF oporną na terapię kolchicyną,	bd	Aktywność choroby mierzona skalą AIDAI, laboratoryjne	RETRO	bd	6	bd

Badanie	Liczba ośrodków/ lokalizacja	N	Schemat badania	Populacja			Oceniane punkty końcowe	Metodyka			Sponsor
				Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		Kierunek badania	Utrata z badania	Ocena NICE	
			ETA		którzy przyjmowali terapię biologiczną		wskaźn ki stanu zapalnego, odpowiedź na leczenie oceniana za pomocą FMF50, PGA mierzone skalą VAS, profil bezpieczeństwa				
Galeotti 2012 [55]	W (Francja)	11	ANA, KAN	HIDS/ MKD	Pacjenci z MKD którzy otrzymali terapię inh bitorami IL-1	bd	Odpowiedź na leczenie, remisja choroby, laboratoryjne wskaźn ki stanu zapalnego, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	7	bd
Hentgen 2020 [56]	W (Francja)	45	ANA, KAN	FMF, TRAPS, CAPS, MKD	Pacjenci u których stwierdzono monogenowy autozapalny zespół gorączek nawrotowych (CAPS, TRAPS, FMF, MKD) zgodnie z kategoriami klasyfikacji EUROFEVER/Printo, którzy w trakcie obserwacji otrzymali ≥1 inhibitor IL-1	bd	Weryfikacja zgodności dawkowania inhibitorów IL-1 zgodnie z zaleceniami EMA, profil bezpieczeństwa, analiza przyczyn rozbieżności z zaleceniami produktowymi	RETRO	bd	7	brak
Kehribar 2021 [57]	J (Turcja)	48	ANA, KAN	crFMF	Pacjenci z FMF, u których stwierdzono brak tolerancji lub oporność na wysoką dawkę kolchicyny, oraz którzy przyjmowali terapię inhibitorami IL-1 przez ≥6 mies.	bd	Odpowiedź na leczenie (zmniejszenie liczby ataków, całkowita remisja), laboratoryjne wskaźn ki stanu zapalnego, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	4	bd
Kohler 2018 [58]	J	31	ANA, KAN	crFMF	Pacjenci z crFMF lub FMF z amyloidozą w wieku ≥18 lat zdiagnozowani zgodnie z kryteriami Hashomer przyjmujący terapię KAN lub ANA	bd	Mutacje, odpowiedź na leczenie oceniana za pomocą FMF50, laboratoryjne wskaźn ki stanu zapalnego, aktywność choroby, profil bezpieczeństwa, powikłania odległe	PRO	bd	7	brak
Kucuksahin 2016 [59]	W (Turcja)	26	KAN, ANA	crFMF	Pacjenci, którzy kiedykolwiek przyjmowali	bd	Średnia liczba epizodów zaostrzeń choroby/rok,	RETRO	bd	6	bd

Badanie	Liczba ośrodków/ lokalizacja	N	Schemat badania	Populacja			Oceniane punkty końcowe	Metodyka			Sponsor
				Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		Kierunek badania	Utrata z badania	Ocena NICE	
					terapię inhibitorami IL-1 lub IL-1β w leczeniu FMF		laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, profil bezpieczeństwa				
Kuemmerle-Deschner 2013 [60]	J	16	ANA, KAN	MWS	Pacjenci z cechami klinicznymi aktywnego MWS wymagającymi interwencji medycznej oraz z genetycznie potwierdzoną mutacją NLRP3	Jednoczesna terapia innymi lekami immunomodulującymi (np. MTX); Pacjenci w wieku <3 lub >76 lat; wcześniejsza infekcja lub istotne klinicznie choroby; przyjęcie żywej szczepionki w ciągu ostatnich 3 miesięcy	Odpowiedź na leczenie, remisja choroby, aktywność choroby mierzona w skali MWS-DAS, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, profil bezpieczeństwa	PRO	bd	6	bd
Gaggiano 2021 [61]	W	19	ANA, KAN	TRAPS ^d	Pacjenci leczeni ANA lub KAN z powodu nawracających napadów autozapalnych, u których potwierdzono wariant R92Q w genie TNFRSF1A niezależnie od spełnienia kryteriów klasyfikacji TRAPS	Pacjenci z innymi niż R92Q mutacjami w genie TNFRSF1A. Pacjenci ze zdiagnozowanym PFAPA, JIA, AOSD, chorobą Behçet'a i innymi chorobami autozapalnymi o złożonej etiologii	Aktywność choroby oceniana za pomocą wskaźnika AIDAI w 1, 3, 6 i 12 mies. terapii; wskaźnik stanu zapalnego, możliwość redukcji dawki sterydów, odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza za pomocą PGA, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	6	brak
Vitale 2021 [62]	W	44	ANA / KAN / TOC / inhibitory TNFα (ETA / ADA / IFX)	TRAPS	Pacjenci z TRAPS, u których występowały nawracające gorączki i proces zapalny, a diagnozę potwierdzono mutacją genu TNFRSF1A	Pacjenci z towarzyszącymi infekcjami lub u których wykryto chorobę nowotworową, przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia biologicznego	Opis zastosowania terapii biologicznych w leczeniu TRAPS w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (rodzaj, czas leczenia, dawkowanie, przyczyny przerwania terapii), odpowiedź na leczenie, zmiana częstotliwości napadów i czasu trwania zaostrzeń choroby po rozpoczęciu leczenia biologicznego, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, aktywność choroby oceniana za pomocą wskaźnika AIDAI w 1, 3, 6, i 12 mies. terapii, ocena	RETRO	bd	6	bd

Badanie	Liczba ośrodków/ lokalizacja	N	Schemat badania	Populacja			Oceniane punkty końcowe	Metodyka			Sponsor
				Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		Kierunek badania	Utrata z badania	Ocena NICE	
Kurt 2020 [63]	J	25	KAN, ANA	crFMF	Pacjenci ze zdiagnozowaną FMF zgodnie z kryteriami Yağcinkaya-Oze, u których wystąpiła oporność na leczenie kolchicyną lub terapia była nietolerowana i zostali poddani terapii inhibitorami IL-1 (ANA i/lub KAN)	bd	progresji choroby i pow kłań odległych z wykorzystaniem wskaźnika ADDI ⁶ , możliwość redukcji dawki sterydów, profil bezpieczeństwa, przeżycie, identyfikacja potencjalnych biomarkerów całkowitej odpowiedzi na leczenie, porównanie podgrup pacjentów w zależności od: początku choroby w wieku pediatrycznym lub dorosłym, wykrytych mutacji oraz etapu leczenia	RETRO	bd	5	bd
Ozcakar 2016 [64]	J (Turcja)	15 ^b	KAN, ANA	FMF ^b	Pacjenci ze zdiagnozowaną FMF, u których stwierdzono oporność na terapię kolchicyną lub FMF z wtórną amyloidozą, u których stosowano terapię inhibitorami IL-1.	bd	Odpowiedź na leczenie (częstość ataków, remisja choroby), laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	5	bd
Şahin 2020 [65]	J (Turcja)	65	ANA, KAN	crFMF	Pacjenci z FMF zdiagnozowanym zgodnie z kryteriami Tel-Hashomer, u których stwierdzono nietolerancję lub oporność na terapię kolchicyną, oraz którzy byli leczeni inhibitorami	bd	Zaostrzenia choroby, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, aktywność choroby oceniana za pomocą PGA w skali VAS, odpowiedź na leczenie oceniana za pomocą FMF50	PRO-RETRO	9	6	brak

Badanie	Liczba ośrodków/ lokalizacja	N	Schemat badania	Populacja			Oceniane punkty końcowe	Metodyka			Sponsor
				Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		Kierunek badania	Utrata z badania	Ocena NICE	
					IL-1 przez >3 mies.						
Ugurlu 2020a [66]	J	40	KAN / ANA	FMF	Pacjenci z amyloidozą AA spowodowaną FMF, którzy przyjmowali terapię inhibitorami IL-1 przez >3 mies. w skazania do stosowania inhibitorów IL-1: pogorszenie funkcji nerek i/lub utrzymywanie się aktywnej choroby i/lub wysokie miano wskaźników fazy ostrej pomimo leczenia maksymalnymi dawkami kolchicyny	bd	Odpowiedź na leczenie, aktywność choroby oceniana za pomocą PGA (w skali VAS), laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, funkcje nerek, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	6	brak
Rossi-Semerano 2015 [67]	W (Francja)	189	ANA, KAN	CAPS, FMF, MKD, TRAPS	Pacjenci przyjmujący terapię inhibitorami IL-1	bd	Odpowiedź na leczenie, remisja choroby, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	6	SOBI Biovitum
Sag 2020 [68]	J	40	ANA, KAN	crFMF	Pacjenci z FMF leczeni inhibitorami IL-1 przez ≥6 mies.	bd	Odpowiedź na leczenie, zaostrzenia choroby, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	4	brak
Vitale 2016 [69]	W (Włochy)	475	ANA, KAN	FMF, CAPS, TRAPS	Pacjenci leczeni inhibitorami IL-1	bd	Odpowiedź na leczenie, zmiana leczenia z ANA na KAN, częstość przepisywania ANA i KAN, dawkowanie, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	7	bd
Atas 2021 [70]	J	101	ANA, KAN	FMF	Dorośli pacjenci (≥18 r.ż.) z rozpoznaniem FMF zgodnie z kryteriami Tel-Hashomer, którzy wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu i byli leczeni inhibitorami IL-1, w Klinice Reumatologii	bd	Odpowiedź na leczenie, liczba epizodów zaostrzeń choroby na 3 mies., z rozróżnieniem na rodzaj napadów, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, aktywność choroby oceniana za pomocą PGA, odpowiedź na leczenie oceniana za pomocą	RETRO	bd	6	bd

Badanie	Liczba ośrodków/ lokalizacja	N	Schemat badania	Populacja			Oceniane punkty końcowe	Metodyka			Sponsor
				Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		Kierunek badania	Utrata z badania	Ocena NICE	
					Szpitala Uniwersyteckiego Gazi w Turcji.		FMF50, jakość życia, profil bezpieczeństwa				
Druyan 2021 [71]	J	46	ANA, KAN	crFMF	Pacjenci z FMF, u których stwierdzono oporność na terapię kolchicyną (>4 napady na rok) i byli leczeni sekwencyjnie ANA i KAN w dowolnej kolejności.	bd	Zmiana częstości i czasu trwania zaostrzeń choroby, przyczyny zaprzestania terapii ANA, aktywność choroby oceniana za pomocą PGA, nasilenie bólu podczas zaostrzeń choroby	PRO-RETRO	bd	6	Novartis Pharma AG (pomoc przy opracowaniu tekstu publikacji)

J – jednoośrodkowe, PRO – prospektywne, RETRO – retrospektywne, W – wieloośrodkowe

a) 12 pacjentów przyjmujących KAN uczestniczyło w badaniu eksperymentalnym, które zostało uwzględnione w niniejszej analizie (Kuemmerle-Deschner 2011). Dodatkowy pacjent został włączony z rzeczywistej praktyki (rozpoczął przyjmowanie KAN po jego rejestracji we Włoszech). Wszyscy pacjenci przyjmujący KAN, wcześniej przyjmowali ANA w innym badaniu obserwacyjnym (również uwzględnionym w niniejszej analizie, uwzględnionym w analizie bezpieczeństwa); b) W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie 7 pacjentów z crFMF; c) ADDI (ang. *the Autoinflammatory Disease Damage Index*) narzędzie do oceny długoterminowych uszkodzeń narządów wśród pacjentów leczonych z powodu monogenowych chorób autozapalnych; d) U 15 pacjentów zespół TRAPS zdiagnozowano zgodnie z aktualizacją kryteriów Eurofever z 2019 r., u pozostałych pacjentów rozpoznanie postawiono zgodnie z wcześniej obowiązującymi kryteriami klasyfikacji.

Tabela 15.
Charakterystyka pacjentów uwzględnionych w badaniach RWD, w których prezentowano wyniki dla KAN i ANA

Badanie	Interwencja			N	Wyjściowa charakterystyka pacjentów							
	Schemat podania	Koint.	OI, średnia (SD) [zakres]		Średni wiek [lata]	% kobiet	Czas trwania choroby [lata], średnia (SD)	Ataki chorobowe / rok, średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie	Choroby współistniejące	CRP [mg/l], średnia (SD)	SAA [mg/l], średnia (SD)
Akar 2018 [50]	KAN 150 mg q4w, q8w lub q12w	95% - kolchicyna	19,6 mies.	21	36,2	48%	bd	16,2 [0-96] ^a	bd	14% – nadciśnienie, 3% – cukrzyca, 2,3% – choroby ukł. krążenia, 0,6% – zastoinowa niewydolność serca	49,4 [0–220] ^a	bd
	ANA 100 mg/dzień lub 50-300 mg/dzień			151								
Caorsi 2013	KAN	bd	12 mies.	13	14,6	53,8%	MWS: 13,6	bd	ANA (100%)	bd	bd	bd

Badanie	Interwencja				Wyściowa charakterystyka pacjentów							
	Schemat podania	Koint.	OI, średnia (SD) [zakres]	N	Średni wiek [lata]	% kobiet	Czas trwania choroby [lata], średnia (SD)	Ataki chorobowe / rok, średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie	Choroby współistniejące	CRP [mg/l], średnia (SD)	SAA [mg/l], średnia (SD)
[51]	<100 do 300 mg q4w-q10w						[3–23,2] ^b CINCA: 15 [8,7–38] ^b					
	ANA 20-100 mg/dzień		42 [12–60] ^b mies.	13					bd			
Cetin 2014 [52]	KAN 150 mg q8w	bd	17,1 mies.	8	18,3	50%	13,5 (4,7)	9,9 (5,8) ^b	Kolchicyna (100%)	bd	52,5 [5,4-140] ^a	bd
	ANA 100 mg/dzień	bd	16,5 mies.	12	30,9	42%	20,6 (10,43)	31,5 (14,1) ^c		bd	43,3 [5-195] ^a	bd
Deshayes 2018 [53]	ANA 100 mg/dzień	bd	16 [3-47] ^b mies.	10	26,9	60,0			GKS (76,9%), MTX (38,5%), kolchicyna (69,2%), NLPZ (46,2%), inhibitory TNF- α (30,8%), terapię biologiczne (15,4%)	bd	bd	bd
	KAN 150-300 mg q8w, q6w, q4w lub q3w	bd	18 [4-60] ^b mies.	7	15,0	71,4		bd		bd		
Eroglu 2015 [54]	KAN 2 mg/kg q4w- q12w	100% - kolchicyna	18 mies. ^c	9					Kolchicyna (100%)	bd	63,4 (63,0) ^d	300,0 (226,3) ^e
	ANA 1-5 mg/kg/dzień		16 mies.	11	13,2	bd	7,4 (4,6)	bd			56,9 (45,2) ^f	191,7 (159,4) ^g
Galeotti 2012[55]	ANA 1-5 mg/kg/dzień ^h lub 100 mg/dzień	GKS, NLPZ, ADA, CYC, sirolimus paracetam ol	11 [2-72] mies. ^b	9	12,7	54,5			GKS (81,8%), NLPZ (72,7%), ETA (45,5%), kolchicyna (36,4%), ADA (9,1%),	bd	bd	253,5 [0,846] ^{bi}
	KAN 2-7 mg/kg q4w/ q8w		14 [10-21] mies. ^b	6	9,7	66,7	bd	bd				
Hentgen	ANA ⁱ	bd	54	25	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Badanie	Interwencja			N	Wyjściowa charakterystyka pacjentów								
	Schemat podania	Koint.	OI, średnia (SD) [zakres]		Średni wiek [lata]	% kobiet	Czas trwania choroby [lata], średnia (SD)	Ataki chorobowe / rok, średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie	Choroby współistniejące	CRP [mg/l], średnia (SD)	SAA [mg/l], średnia (SD)	
2020[56]	100 mg/dzień lub 1,5-2,5 mg/kg/dzień		pacjento-lat										
	KAN ⁱ 150 mg q8w lub q4w lub 1,5-2,5 mg/kg q8w lub q4w		202,9 pacjento-lat	36	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Kehribar 2021 [57]	ANA 100 mg/dzień	100% - kolchicyna		48				5,7 (1,2) / 6 mies.	100% - kolchicyna				
	KAN 150 mg q4w	100% kolchicyna	15 (8) mies.	18	31,2	60,4	bd	4,9 (0,9) / 6 mies.	100% kolchicyna i ANA	33% (brak szczegółowych informacji)	22,9 (12,4)	bd	
Kohler 2018[58]	KAN 150 mg q8w			2									
	ANA 100 mg/kg/dzień ^k	100% - kolchicyna	24 mies.	29	19-64	45%	bd	2-24	Kolchicyna (100%)	9,7% – zespół nadnerczycowy, 16% – przewlekła choroba nerek, 6,5% – schyłkowa niewydolność nerek	17-350	bd	
Kucuksahin 2016 [59]	KAN 150 mg q4w		4,5 mies.	2	45,5	100%	12,5 (3,53)	bd		50% – choroby współistniejące, w tym choroby zapalne	35,0 (29,7)	65,0 (77,8)	
	ANA 100 mg/dzień	100% - kolchicyna		24	35,9	62,5%	12,33 (8,41)	bd	Kolchicyna (100%)	54% – choroby współistniejące, w tym SJA	94,3 (40,1)	92,1 (45,9)	
Kuemmerle-	ANA ^l	bd	52	12	21	75	bd	bd	bd	bd	21 (13)	36,5 (26,1)	

Badanie	Interwencja			N	Wyjściowa charakterystyka pacjentów							
	Schemat podania	Koint.	OI, średnia (SD) [zakres]		Średni wiek [lata]	% kobiet	Czas trwania choroby [lata], średnia (SD)	Ataki chorobowe / rok, średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie	Choroby współistniejące	CRP [mg/l], średnia (SD)	SAA [mg/l], średnia (SD)
Deschner 2013 [60]	<40kg: 1-2 mg/kg/dzień ≥40kg: 100 mg/dzień		[23-115] mies. ^b		[3,0-66,5] ^p							
	KAN ^m <40kg: 2 mg/kg q8w ≥40kg: 150 mg q8w	bd	50 [23-110] mies. ^b	14	29,0 [4,0-74,5] ^p	64,3			ANA (71,4%)		23 (21)	88,4 (185,1)
Gaggiano 2021 [61]	ANA <50 kg: 1-2 mg/kg/dzień; ≥50 kg: 100 mg/dzień	bd		16			bd	bd				bd
	KAN <40 kg: 2 mg/kg q4w; ≥40 kg: 150 mg q4w	bd	17 [1-120] mies. ^b	4	36,5 [19-66] ^a	57,9		bd	NLPZ (90%), GKS (80%); kolchicyna (65%); ANA (15%); ETA (15%); ADA (5%); TOC (10%)	bd	30 [19] ^r	bd
Vitale 2021 [62]	KAN <40 kg: 2-4 mg/kg q4w; ≥40 kg: 150-300 mg q4w ^x			16	37,1 (18,2)	43,8	bd	3 [4] ^r			30 [133] ^r	154 [155] ^r
	ANA <16 r.ż. w początkowej dawce: 2-4 mg/kg/dzień; ≥16 r.ż.: 100 mg/dzień ^x	<u>baseline:</u> 47% - GKS <u>w 12 mies.:</u> 15% - GKS ^y	27,5 [48,5] ^r	26	45,3 (17,1)	50,0	bd	5 [3] ^r	9/44 (20) pacjentów otrzymało wcześniej leczenie biologiczne	bd	20 [60] ^r	128 [382] ^r
Kurt 2020 [63]	KAN 2-4 mg/kg q4w	100% - kolchicyna.	bd	22	14 (2)	56%	7,2 (3)	7,4 [3-15] ^{an}	Kolchicyna (100%)	8% – SJIA, 8% – zapalenie	8,1 (7,8)	bd

Badanie	Interwencja				Wyściowa charakterystyka pacjentów							
	Schemat podania	Koint.	OI, średnia (SD) [zakres]	N	Średni wiek [lata]	% kobiet	Czas trwania choroby [lata], średnia (SD)	Ataki chorobowe / rok, średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie	Choroby współistniejące	CRP [mg/l], średnia (SD)	SAA [mg/l], średnia (SD)
	ANA 1 mg/kg/dzień	8% - NLPZ i MTX	29,7 [8-60] mies. ^b	11				7,3 [3-12] ^{an}		stawów krzyżowo-biodrowych		
Ozcarak 2016 [64]	ANA 1 mg/kg/dzień (maks. 100 mg/dzień)	100% - kolchicyna	13,5 mies.	4	11,5 (5,0)	75%	5,5 do 22 lat	60,0 (72,7) ^t	Kolchicyna (100%)	bd	77,3 (53,0)	bd
	KAN 2-4 mg/kg q6w-q8w		18,7 mies.	3	18,7 (5,8)	100%		32,0 (6,9) ^t			76,0 (28,7)	
Şahin 2020 [65]	ANA 100 mg/dzień	88% – kolchicyna	6 [3-30] mies. ^b	41	32 [17-60] ^b	49,2%	bd	3 [1-6] ^{bn}	Kolchicyna (100%)	bd	160 [10-800] ^b	bd
	KAN 150 mg q8w		8 [3-25] mies. ^b	24								
Ugurclu 2020a [66]	KAN 150 mg q4w ^o	100% – kolchicyjna		19	43,6	50%	29,2 (10,2)	bd	bd	16% – ZZSK, 5% – IBD, 2% – guzkowe zapalenie tętnic oraz 2% – łuszczyca	bd	bd
	ANA 100 mg/dzień ^o		26 mies.	36								
Rossi-Semerano 2015[67]	ANA Dzieci: 1-6 mg/kg/dzień Dorośli: 100 mg/dzień ^s	62% – DMARD, GKS, kolchicyna	CAPS:10 59 ^p dni, FMF: 390 ^p dni, MKD: 266 ^p dni, TRAPS: 215 ^p dni	47	CAPS: 25,9 [3,8-66,3] ^r TRAPS:4 7,8 [12,5-51,7] ^r FMF:21,1 [5,9-60,8] ^r MKD: 9,5 [1,4-36,1] ^r	CAPS: 47,6 FMF:7 8,6 , MKD:5 8,3 , TRAPS :66,7	CAPS: 20,7 [0,5-54,7] ^r TRAPS: 31,2 [9,3-47,5] ^r FMF:13,1 [5,3-42,9] ^r MDK:9,5 [0,8-34,9] ^r	bd	bd	bd	bd	bd
	KAN Dorośli: >40kg 150 mg/q8w Dzieci: <40kg 2-7 mg/kg/q8w				11							
Sag 2020 [68]	KAN	100% –	3,9 (2,0)	28	11,47 lat	61,7%	bd	bd	ANA (100%),	bd	40 [bd] ^b	bd

Badanie	Interwencja			N	Wyjściowa charakterystyka pacjentów									
	Schemat podania	Koint.	OI, średnia (SD) [zakres]		Średni wiek [lata]	% kobiet	Czas trwania choroby [lata], średnia (SD)	Ataki chorobowe / rok, średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie	Choroby współistniejące	CRP [mg/l], średnia (SD)	SAA [mg/l], średnia (SD)		
	2 mg/kg q8w (150 mg max)	kolchicyna	lat											
	ANA 2 mg/kg/dzień (100 mg/dzień max)			34										
	KAN 150 mg q8w (39%), q4w (18%), q6w (10%) lub 1-4 mg/kg q4w, 2 mg/kg q8w, 300 mg q4w	26,5% – GKS, 13,3% - DMARDs	24,5 ^t mies.	42	FMF: 41,8 CAPS: 33,9 TRAPS: 3,9, 2	54,8	bd	bd	GKS (73%), DMARD (37%), inne terapie biologiczne (32%)	bd	bd	bd	bd	bd
Vitale 2016[69]	ANA Dorośli: 30-200 mg/dzień lub 1-2 mg/kg/dzień Dzieci: 2-4 mg/kg/dzień lub 100 mg/dzień		24,3 ^t mies.	71										
	ANA 100 mg/dzień (48%), BID (4%), TID (1%), q2d (23%), q3d (9%), doraźnie (16%)		30 [1-108] ^b mies.	SK: 88, BP: 101 ^u	37,3 (10,9)	57,4	15 [10-21] ^f (czas od diagnozy)	0,75 [0-1,5] ^r /3 mies.	Kolchicyna (bd)	Amyloidoza - 33%, Spondyloartropatie – 15%, przewlekłe obwodowe zapalenie stawów – 10%, IBD – 4%, choroba Behçet'a – 1%, zapalenie naczyń – 3%, łuszczyca – 8%	24 [12-44] ^r	bd		
Atas 2021 [70]	KAN 150 mg q4w (78%), q8w (11%), q12w (4%), 300 mg q4w (4%), 450 mg q4w (4%)	bd	28 [6-57] ^b mies.	27				0,75 [0-4,5] ^r /3 mies.	Kolchicyna (bd), ANA (100%)		24 [11-46] ^r	bd		

Badanie	Interwencja			N	Wyjściowa charakterystyka pacjentów							
	Schemat podania	Koint.	OI, średnia (SD) [zakres]		Średni wiek [lata]	% kobiet	Czas trwania choroby [lata], średnia (SD)	Ataki chorobowe / rok, średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie	Choroby współistniejące	CRP [mg/l], średnia (SD)	SAA [mg/l], średnia (SD)
Druyan 2021 [71]	ANA 100 mg/dzień	100% – kolchicyna	12 [3,6–18] mies. ^f	46	39 [25–48] ^{rw}	bd	bd	24 [12–25] ¹ /6 mies.	Kolchicyna (100%)	bd	bd	bd
	KAN 150 mg q4w	100% – kolchicyna	7 [5,0–12] mies. ^f						bd	Kolchicyna (100%), ANA (100%)	bd	bd

ADA – adalimumab, CZP - certolizumab pegolowany, ETA – etanercept, DMARD – leki modyfikujące przebieg choroby, GKS – glikokortykosteroidy, GOL – golimumab, IFX – infliksymab, MTX – metotretsat, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, TOC – tocilizumab.
a) średnia [zakres]; b) mediana [zakres]; c) n=6; d) n=7; e) n=2; f) n=8; g) n=3; h) dwóch pacjentów przyjmowało terapię ANA raz na trzy tygodnie; i) n=3; j) pacjenci otrzymywali wymienione dawki bądź określone jako wyższa lub niższa od standardowej; k) po 3 mies. bez napadów gorączek i z prawidłowym poziomem wskaźników zapalnych możliwa redukcja dawki do 3 razy na mies. lub mniej; l) przetrwała aktywność choroby u dzieci: dawka mogła być systematycznie zwiększana do 8 mg/kg; m) jeżeli do 8 dnia nie osiągnięto remisji: 5mg/kg; n) dane zaprezentowano dla okresu 3 mies. przed rozpoczęciem terapii inhibitorami IL-1; o) Pacjenci hemodializowani przyjmowali ANA 3 razy w tyg.; u dwóch pts leczonych ANA dawkę podniesiono do 200 mg. U 2 pts. leczonych KAN dawkę podniesiono do 300mg/q4w, natomiast 4 pts przyjmowało dawkę w schemacie q8w.; p) mediana; r) mediana [IQR]; s) 3 pts z FMF przyjmowało ANA doraźnie; t) Wynik podany dla całej grupy badanej (475 pts.); t) Średnia liczba ataków/rok po terapii kolchicyną; u) Wyniki skuteczności podano dla 88 pacjentów, którzy przyjmowali ANA przez ≥3 mies.; w) Podano medianę wieku, w którym rozpoczęto leczenie ANA, dane dostępne dla 39 pacjentów; x) Podane dawkowanie dotyczy 94% pacjentów przyjmujących KAN oraz 92% pacjentów przyjmujących ANA na początek okresu obserwacji, pod koniec okresu obserwacji 69% pacjentów leczonych KAN i 77% pacjentów leczonych ANA stosowało dawki uznane za zgodne z ChPL (dla ANA przyjęto dawkowanie jak w reumatoidalnym zapaleniu stawów), 25% leczonych KAN i 19% leczonych ANA stosowało dawki niższe; y) Dane odnoszą się do 55 kursów leków biologicznych uwzględnionych w badaniu, brak danych odnoszących się do leczenia KAN / ANA.

C.3.2. Charakterystyka badań RWD uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa dla KAN i ANA

Tabela 16. Charakterystyka badań RWD (typu IVA) uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa

Badanie	Liczba ośrodków/ lokalizacja	N	Schemat badania	Populacja			Oceniane punkty końcowe	Metodyka			Sponsor
				Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		Kierunek badania	Utrata z badania	Ocena NICE	
Badania dla KAN											
Yazilitas 2018 [72]	J (Turcja)	11	KAN	crFMF	Pacjenci z crFMF, którzy przyjmowali KAN przez ≥3 mies.	Pacjenci którzy stosowali KAN <3 mies.	Odsetek pacjentów z ≥50% redukcją wyniku FMF50 w okresie leczenia, odpowiedź na leczenie, laboratoryjne wskaźn ki stanu zapalnego, wyniki badań laboratoryjnych, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	6	brak

Badanie	Liczba ośrodków/ lokalizacja	N	Schemat badania	Populacja			Oceniane punkty końcowe	Metodyka			Sponsor
				Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		Kierunek badania	Utrata z badania	Ocena NICE	
Russo 2014 [73]	J (Wielka Brytania)	10	KAN	CAPS	Pacjenci w wieku 4-16 lat, którzy mieli kliniczne cechy aktywnej CAPS wymagające interwencji medycznej i mieli potwierdzoną mutację w genie <i>NLRP3</i> lub wykazywali charakterystyczne cechy aktywnej CAPS, jeśli byli ujemni pod względem mutacji	Udokumentowana wcześniejsza infekcja lub jakakolwiek inny istotny stan chorobowy, który wykluczałby stosowanie KAN	Aktywność choroby mierzona za pomocą skali DAS lub PGA, zaostrzenie choroby, zmiany wartości hematologicznych lub biochemicznych, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, jakość życia, profil bezpieczeństwa	PRO	bd	6	bd
Badanie ENVOL [74]	W (Francja)	68	KAN	CAPS	Pacjenci z CAPS, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę KAN. Uwzględniono również pacjentów, którzy przerwali leczenie KAN przed rozpoczęciem badania lub którzy stosowali KAN w trakcie badania klinicznego, przed jego wprowadzeniem na rynek	bd	Aktywność choroby oceniana za pomocą PGA, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, zmiana nasilenia objawów, odpowiedź na leczenie, jakość życia, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	7	Novartis
Rejestr β-CONFIDENT [3, 4, 75]	W (Europa i USA)	285	KAN	CAPS	Pacjenci z CAPS w wieku $\geq 2/\geq 4$ do ≤ 17 r.ż., którzy przyjmowali terapię KAN. Dorośli pacjenci zapisani przed wdrożeniem poprawionej wersji protokołu mogli pozostać w badaniu do czasu jego zakończenia	Pacjenci leczeni KAN z powodu innych chorób autoimmunologicznych niż CAPS	Czas trwania terapii KAN, dawkowanie, aktywność choroby oceniana za pomocą PGA, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, odpowiedź na leczenie, powikłania odległe, jakość życia, profil bezpieczeństwa	PRO	bd	8	Novartis
Kuemmerle-Deschner 2016 [76]	W	68	KAN	CAPS	Pacjenci z klinicznymi objawami CAPS, którzy otrzymali co najmniej dwie kolejne dawki KAN	bd	Odpowiedź na leczenie, aktywność choroby mierzona za pomocą PGA, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	7	Novartis
Elmi 2019 [77]	J (Wielka Brytania)	20	KAN	CAPS	Pacjenci w wieku ≥ 2 lat, którzy mieli kliniczne cechy aktywnej CAPS	Udokumentowana wcześniejsza infekcja lub	Odpowiedź na leczenie, aktywność choroby oceniana za pomocą DAS, laboratoryjne	RETRO	bd	5	NIHR Great Ormond

Badanie	Liczba ośrodków/ lokalizacja	N	Schemat badania	Populacja			Oceniane punkty końcowe	Metodyka			Sponsor
				Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		Kierunek badania	Utrata z badania	Ocena NICE	
					wymagające interwencji medycznej i mieli potwierdzoną mutację w genie <i>NLRP3</i> lub wykazywali charakterystyczne cechy aktywnej CAPS	jakikolwiek inny istotny stan chorobowy, który wykluczałby stosowanie KAN	wskaźn ki stanu zapalnego, wyniki badań laboratoryjnych, profil bezpieczeństwa				Street Hospital Biomedical Research Center
Çakan 2020 [78]	J (Turcja)	29	KAN	crFMF, HIDS/ MKD, CAPS	Kliniczna i/lub molekularna diagnoza choroby reumatycznej, terapia KAN ≥6 mies.	bd	Odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	6	bd
Babaoglu 2020 [79]	J (Turcja)	23	KAN	crFMF	Pacjenci z FMF, zdiagnozowani zgodnie z kryteriami Tel-Hashomer, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję na kolchicynę, którzy przyjmowali terapię KAN	bd	Odpowiedź na leczenie, remisja choroby, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	5	bd
Güleç 2020 [80]	J (Turcja)	15	KAN	crFMF	Pacjenci z aktywną crFMF, z przynajmniej dwoma mutacjami <i>MEFV</i> , u których stosowano terapię KAN	bd	Odpowiedź na leczenie, laboratoryjne wskaźn ki stanu zapalnego, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	5	bd
Kisla Ekinci 2019 [81]	J	14	KAN	crFMF ^a	Pacjenci ze zdiagnozowanym FMF zgodnie z kryteriami Tel-Hashomer, u których stwierdzono nietolerancję lub oporność na kolchicynę, oraz którzy zostali poddani terapii KAN)	bd	Odpowiedź na leczenie, laboratoryjne wskaźn ki stanu zapalnego, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	4	brak
Berdeli 2019 [8]	J (Turcja)	22	KAN	crFMF	Pacjenci, z crFMF diagnoza potwierdzona klinicznie i genetycznie	Nadciśnienie tętnicze, przebyta choroba nowotworowa, aktywne lub nawracające zakażenie (gruźlica, HBV,	Całkowita odpowiedź na leczenie (brak zaostrzeń choroby i wartości wskaźników laboratoryjnych stanu zapalnego – CRP i SAA w granicach normy); AE	PRO	bd	5	brak

Badanie	Liczba ośrodków/ lokalizacja	N	Schemat badania	Populacja			Oceniane punkty końcowe	Metodyka			Sponsor
				Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		Kierunek badania	Utrata z badania	Ocena NICE	
Laskari 2017 [82]	W (Grecja)	14	KAN	crFMF	Pacjenci z FMF zdiagnozowani zgodnie z kryteriami Tel-Hashomer, którzy stosowali terapię KAN z powodu oporności na terapię kolchicyną (lub kolchicyną i ANA)	HCV); poważne choroby ogólnoustrojowe; pacjenci z mutacjami genetycznymi prowadzącymi do rozwoju chorób autoimmunologicznych (tj. <i>NLRP3</i> , <i>TNFRSF1A</i> , <i>MVK</i>)	Odpowiedź na leczenie oceniana za pomocą FMF50, całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie, Aktywność choroby oceniana za pomocą PGA w skali VAS, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, częstość występowania zaostrzeń choroby, profil bezpieczeństwa	PRO-RETRO	bd	7	Grant ELKE
Yildirim 2021 [83]	J (Turcja)	18	KAN	FMF ^b	Dorośli pacjenci z FMF oraz amyloidozą potwierdzoną biopsją z 24-h wydalaniem białka z moczu > 150 mg/d	Pacjenci, którzy przyjmowali KAN przez <6 mies.; stosujący jakąkolwiek terapię nerkozastępczą	Odpowiedź na leczenie, funkcje nerek, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	5	brak
Yücel 2021 [84]	J (Turcja)	65	KAN	crFMF	Pacjenci pediatryczni ze zdiagnozowaną FMF, u których stwierdzono oporność na kolchicynę (92,3%) lub nietolerancję kolchicyny (7,7%) oraz którzy byli leczeni KAN przez ≥6 mies. (u 7 pacjentów przez 3 mies. podawano ANA, a następnie KAN).	bd	Określenie mutacji punktowych genu MEFV, odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa), wskaźniki stanu zapalnego, zmiana parametrów wzrostu i masy ciała, funkcje nerek, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	4	brak
Sözeri 2021	W (Turcja)	114	KAN	crFMF	Pacjenci pediatryczni ze	bd	Odpowiedź na leczenie,	RETRO	bd	6	bd

Badanie	Liczba ośrodków/ lokalizacja	N	Schemat badania	Populacja			Oceniane punkty końcowe	Metodyka			Sponsor
				Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		Kierunek badania	Utrata z badania	Ocena NICE	
[85]					zdiagnozowaną FMF, u których stwierdzono oporność na kolchicynę oraz którzy byli leczeni KAN przez ≥6 mies. Dane pozyskano z bazy utworzonej w ramach grupy badawczej Akademii Reumatologii Pediatricznej		laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, aktywność choroby oceniana za pomocą PGA w skali VAS, czas do zaprzestania stosowania KAN, profil bezpieczeństwa				
Karabulut 2021 [86]	W (Turcja)	30	KAN	crFMF	Dorośli pacjenci z FMF, zdiagnozowani zgodnie z kryteriami Tel-Hashomer, u których leczenie kolchicyną i/lub ANA nie przyniosło efektu terapeutycznego.	bd	Zmiana częstości zaostrzeń choroby, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, ocena nasilenia choroby w pięciostopniowej skali PRAS	RETRO	bd	4	brak
Hosono 2022 [87]	W (Japonia)	22	KAN	TRAPS, HIDS/ MKD	Pacjenci z crFMF ^e , TRAPS oraz HIDS/MKD, którzy byli leczeni KAN po dacie zatwierdzenia do stosowania na terenie Japonii	bd	Całkowita odpowiedź na leczenie, kliniczna remisja choroby (ocena PGA), serologiczna remisja choroby (stężenie CRP <10 mg/l, zmiana CRP względem <i>baseline</i> ≥70%), odsetek pacjentów z SAA w granicach normy, aktywność choroby wg PGA, ocena nasilenia głównych objawów chorobowych; profil bezpieczeństwa	PRO	1	8	Novartis Pharma AG
Badania dla ANA											
Marko 2021 [88]	J (Izrael)	44	ANA	crFMF	Dorośli pacjenci z FMF zdiagnozowani zgodnie z kryteriami Tel-Hashomer, u których stwierdzono nietolerancję lub oporność na kolchicynę oraz przyjmowali terapię ANA ≥ 2 mies.	Pacjenci, którzy przyjmowali ANA ze wskazaniem innym niż FMF lub z chorobami współistniejącymi, przyjmujący leki, które mogłyby wpływać na interpretację efektu ANA.	Zmiana nasilenia choroby w skali GAS ^c , liczba i czas trwania zaostrzeń choroby, liczba miejsc objętych chorobą w momencie nasilenia choroby, liczba ataków dla każdego z objętych chorobą miejsc (np. klatka piersiowa, jama brzuszna, stawy), stężenie markerów stanu zapalnego we krwi (ESR, CRP), odsetek	RETRO	bd	4	Sobi

Badanie	Liczba ośrodków/ lokalizacja	N	Schemat badania	Populacja			Oceniane punkty końcowe	Metodyka			Sponsor
				Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		Kierunek badania	Utrata z badania	Ocena NICE	
							pacjentów, u których wystąpił ból nogi, profil bezpieczeństwa				
Ugurlu 2020b [89]	J	106	ANA	crFMF	Pacjenci z FMF zdiagnozowani zgodnie z kryteriami Tel-Hashomer i klasyfikacją Eurofever/PRINTO, u których stwierdzono nietolerancję lub oporność na kolchicynę oraz przyjmowali terapię ANA >1 mies.	Pacjenci z amyloidozą i kobiety w ciąży	Mutacje, wskazania do stosowania ANA, odpowiedź na leczenie, aktywność choroby mierzona za pomocą PGA w skali VAS, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, jakość życia, profil bezpieczeństwa	RETRO	1	6	brak
Sargin 2019 [90]	J (Turcja)	14	ANA	crFMF	Pacjenci z FMF zdiagnozowani zgodnie z kryteriami Tel-Hashomer, przyjmujący ANA, u których występowała oporność lub nietolerancja na terapię kolchicyną	Pacjenci z przebytymi infekcjami, po nowotworach złośliwych lub innymi chorobami autozapalnymi	Odpowiedź na leczenie, występowanie amyloidozy, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, jakość życia (skala VAS), profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	6	brak
Pecher 2017 [91]	J	13	ANA	crFMF	Pacjenci z FMF oporni na terapię kolchicyną, u których zastosowano terapię ANA	bd	Odpowiedź na leczenie, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, aktywność choroby, profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	5	bd
Neven 2010 [92]	W (Francja)	10	ANA	NOMID / CINCA	Pacjenci z NOMID/CINCA, którzy przyjmowali terapię ANA	bd	Odpowiedź na leczenie, nasilenie objawów chorobowych, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego, późne powikłania (badanie audiograficzne, badanie okulistyczne, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, test funkcji poznawczych, badanie MRI), profil bezpieczeństwa	RETRO	bd	6	bd
Mehr 2016 [93]	J	18	ANA	CAPS	Pacjenci z CAPS	bd	Odpowiedź na leczenie, zmiana nasilenia objawów, profil bezpieczeństwa	RETRO	0	4	bd
Lepore 2010 [94]	W	20	ANA	CAPS	Pacjenci prezentujący cechy kliniczne CAPS	bd	Odpowiedź na leczenie, laboratoryjne wskaźniki	RETRO	0	6	Italian Telethon

Badanie	Liczba ośrodków/ lokalizacja	N	Schemat badania	Populacja			Oceniane punkty końcowe	Metodyka			Sponsor
				Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		Kierunek badania	Utrata z badania	Ocena NICE	
					związane lub nie z mutacją genu CIAS1/NALP3		markerów zapalnych, zmiana nasilenia symptomów neurologicznych, jakość życia, profil bezpieczeństwa				

J – jednoośrodkowe, PRO – prospektywne, RETRO – retrospektywne, W – wieloośrodkowe

a) u 3 pacjentów powodem stosowania KAN było przetrwałe zapalenie stawów; b) 10 (56%) pacjentów przed włączeniem terapii KAN doświadczało ataków chorobowych pomimo terapii kolchicyną; c) GAS (ang. *Global Assessment Score*) skala do oceny ciężkości choroby złożona z 3 domen: liczba zaostrzeń choroby w miesiącu (1 punkt dla każdego nasilenia choroby/mies., przy czym 5 punktów oznacza 5 stanów zaostrzenia i więcej), czas trwania nasilenia choroby (1 punkt dla każdego dnia, gdzie 5 punktów oznacza 5 dni i więcej) oraz liczba zajętych miejsc w trakcie nasilenia choroby (1 punkt dla każdego z 5 możliwych miejsc) końcowy wynik otrzymywano poprzez podzielenie zsumowanych punktów z trzech domen przez 3 i pomnożenie przez 2 (skala 1-10); dla okresu przed rozpoczęciem leczenia ANA uwzględniano wszystkie zaostrzenia choroby w czasie 1 roku; po rozpoczęciu przyjmowania ANA uwzględniano zaostrzenia choroby, które wystąpiły w przerwie pomiędzy dawkami leku; d) Skala PRAS: od 3 do 5 punktów oznacza umiarkowaną aktywność choroby, od 6 do 8 punktów – umiarkowaną, a 9 punktów i więcej ciężką postać choroby; e) Grupę pacjentów z FMF opisano w oddzielnej publikacji w języku japońskim (nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszego opracowania).

Tabela 17.
Charakterystyka pacjentów uwzględnionych w badaniach RWD, które zostały włączone do analizy bezpieczeństwa

Badanie	Interwencja			N	Wyjściowa charakterystyka pacjentów							
	Schemat podania	Koint.	OI, średnia		Średni wiek [lata]	% kobiet	Czas trwania choroby [lata], średnia (SD)	Ataki chorobowe / rok, średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie	Choroby współistniejące	CRP [mg/l], średnia (SD)	SAA [mg/l], średnia (SD)
Badania dla KAN												
Yazilítás 2018 [72]	KAN 2 mg/kg q4w (maksymalna dawka 150 mg)	kolchicyna	21 [5-49] ^a mies.	11	14 [6-17] ^a	46	bd	bd	bd	Choroby nerek (w tym amyloidoza) – 27%	71,1 (42,9)	239,7 (411,6) ^b
Russo 2014 [73]	KAN ^c ≥40 kg: 150 mg q8w <40kg: 2 mg/kg q8w	bd	21 [12-31] ^a mies.	10	6,3 [4,0- 13,6] ^a	40	bd	bd	ANA (60,0%)	bd	5,0 [1-58] ^a	6,0 [3-339] ^a
Badanie ENVOL [74]	KAN 150-300 mg lub 2-6 mg/kg q8w	NLPZ, GKS ^d	58,5 [0-84] ^a mies.	68	27,1 [2,1-64] ^a	62	20 [2,3-58] ^{eh}	bd	ANA (58,8%), inhibitory TNF- α (5,9%), środek cytotoksyczny (7,4%), GKS	bd	14 [0-152] ^{ae}	79 [4-561] ^{af}

Badanie	Interwencja			N	Wyściowa charakterystyka pacjentów							
	Schemat podania	Koint.	OI, średnia		Średni wiek [lata]	% kobiet	Czas trwania choroby [lata], średnia (SD)	Ataki chorobowe / rok, średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie	Choroby współistniejące	CRP [mg/l], średnia (SD)	SAA [mg/l], średnia (SD)
										(20,6%)		
Rejestr β-CONFIDENT [2]	KAN <1 do <10 mg/kg q2w do >q10w	bd	41,3 (40,0) mies.	285	30,4	54	20,9 (23,64)	bd	Anty-TNF (10,7%), terapia IL-1 (89,3%), terapia IL-6 (1%), GKS (59,8%), NLPZ (63,4%), inne inhibitory stanu zapalnego (13,3%)	bd	12,3 (24,8) ^g	31,9 (63,4) ^h
Kuemmerle-Deschner 2016 [76]	KAN 150-300 mg q8w lub 2-4 mg/kg q8w	bd	28 [0,9-65] ^a mies.	68	25 [2-76] ^a	54	bd	bd	ANA (44%) i inne niż inhibitor IL-1 (7%)	bd	bd	bd
Elmi 2019 [77]	KAN ≥40 kg: 150 mg q8w <40kg: 2mg/kg q8w	bd	16 [2-33] ^a mies.	20	9 [4-14] ^a	50	bd	bd	bd	bd	bd	34,8 [0-497] ^a
Çakan 2020 [78]	KAN 2 mg/kg q4w lub q8w, w razie potrzeby dawka zwiększana systematycznie o 2 mg/kg	Pacjenci z FMF - kolchicyna	21,8 [6-54] mies. ^a	25	bd	72	bd	8,2 (2,7)	ANA (75%), 100% pacjentów z crFMF - kolchicyna	bd	bd	bd
Babaoglu 2020 [79]	KAN 150 mg-300mg g4w, g6w lub q8w	100% - kolchicyna	7 [1-44] ^a mies.	23	32 [24-58] ^a	65	26 [14-59] ^a	23,7 (11,4)	ANA (100%), kolchicyna (100%), KAN (70,0%), anty- TNF (17,4%), TOC (4,3%), Amyloidoza, nieswoiste zapalenie jelit, przewlekła choroba nerek, spondyloartropa- tia osiowa		20 [3,8-85,0] ^a	bd

Badanie	Interwencja			N	Wyjściowa charakterystyka pacjentów							
	Schemat podania	Koint.	OI, średnia		Średni wiek [lata]	% kobiet	Czas trwania choroby [lata], średnia (SD)	Ataki chorobowe / rok, średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie	Choroby współistniejące	CRP [mg/l], średnia (SD)	SAA [mg/l], średnia (SD)
Güleç 2020 [80]	KAN 2-4 mg/kg q4w lub q8w	100% - kolchicyna	23,9 [12-58] ⁱ mies.	15	16,5 [8-19] ^a	47	10 [3-4] ^a	bd	Kolchicyna (100%), ANA (20%), MTX, ADA oraz sulfasalazyna (7%)	bd	48 (54)	137,7 (97)
Kisla Ekinci 2019 [81]	KAN 2-4 mg/kg q8w lub q4w	100% - kolchicyna	bd	14	11 [4-19] ^{cf}	64	7,5[1-17] ^c	21,9 (6,0)	Kolchicyna (100%); MTX (14,3%), ETA (14,3%), ANA (7,1%), prednizolon (7,1%)	Skąpostawowe SJIA, wielostawowe SJIA z dodatnim czynnikiem reumatoidalnym	50,4 (45,7)	bd
Berdeli 2019 [8]	KAN 4 mg/kg pierwsze trzy dawki q4w, następnie q2w	100% - kolchicyna	15,9 mies.	22	13,8 (4,0)	41	5,1 (2,6)	bd	Kolchicyna	bd	6,8 (4,1)	465,2 (58)
Laskari 2017[82]	KAN 150 mg q4w, q6w, q8w	35,7% - kolchicyna, 36% - GKS	18 [13-53] ^a	14	38,5 [13-70] ^a	50	14 [7-37] ^a	bd	100% - kolchicyna, 36% - ANA, 7% - MTX, AZA, INF	bd	19 [2-170] ^a	bd
Yildirim 2021 [83]	KAN 150 mg q4w	100% - kolchicyna	17,1 (10,7) mies.	18	35,8 (10,2)	28	bd	bd	Kolchicyna (100%)	bd	bd	bd
Yücel 2021 [84]	<u>Pierwsze 12 mies.:</u> KAN <40:kg: 2-4 mg/kg q4w ≥40kg: 150 mg q4w Następnie, u pacjentów z remisją całkowitą odstępny	100% - kolchicyna	31,4 (10,6) mies.	65	5,6 (3,9) ⁿ	55	bd	bd	Kolchicyna (100%), ANA (11%)	Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych (5%), Skąpostawowe SJIA (3%), nieswoiste zapalenie jelit (5%), zapalenie naczyń IgA (5%),	26 [3-73] ^a	bd

Badanie	Interwencja			Wyjściowa charakterystyka pacjentów								
	Schemat podania	Koint.	OI, średnia	N	Średni wiek [lata]	% kobiet	Czas trwania choroby [lata], średnia (SD)	Ataki chorobowe / rok, średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie	Choroby współistniejące	CRP [mg/l], średnia (SD)	SAA [mg/l], średnia (SD)
	wydłużano do: q6w przez kolejne 6 mies., potem q8w (kolejne 6 mies.), następnie q12w (przez 12 mies.). Po 3 latach u pacjentów bez aktywacji choroby: kontynuacja terapii wyłącznie kolchicyną									toczeń rumieniowaty układowy (2%), PFAPA (3%)		
Sözeri 2021 [85]	<u>baseline</u> : KAN 2 mg/kg q4w (82,5%) 4 mg/kg q8w (17,5%) <u>W 24 mies.</u> : KAN 2-4 mg/kg q4w (34,2%) 2-4 mg/kg q6w (21,9%) 2-4 mg/kg q8w (33,3%) Brak leczenia (10,5%)	100% – kolchicyna	2736 osobo-mies. FU: 24 mies.	114	132 [26-199] ^a mies.	60	bd	14,5 [2-48] ^a	ANA (39%), TOC (2%), ETA (2%)	bd	462 [110-830] ^a	89 [2,9-1870] ^a
Karabulut 2021 [86]	<u>baseline</u> : 150 mg q4w	100% – kolchicyna	6	30	32,1 (10,1) ^a	70	21 (bd)	8,3 (bd) / 24 tyg.	Kolchicyna (100%), ANA (83%)	Poranna sztywność stawów (17%), nadwrażliwość na światło (10%), ból mięśni (17%), ból łądźwiowo-krzyżowy (17%), biegunka (13%), zapalenie	22,3 (17,0)	bd

Badanie	Interwencja				Wyjściowa charakterystyka pacjentów							
	Schemat podania	Koint.	OI, średnia	N	Średni wiek [lata]	% kobiet	Czas trwania choroby [lata], średnia (SD)	Ataki chorobowe / rok, średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie	Choroby współistniejące	CRP [mg/l], średnia (SD)	SAA [mg/l], średnia (SD)
Hosono 2022 [87]	KAN: ≤40 kg m.c.: 2 mg/kg q4w >40 kg m.c. 150 mg q4w U pacjentów z brakiem odpowiedniej dawka mogła być zwiększona do 4 mg/kg lub 300 mg u pacjentów >40 kg. W MKD/HIDS dawka mogła być zwiększana do 6 mg/kg lub 450 mg u pacjentów >40 kg.	bd	<u>TRAPS:</u> 337 [114–729] ^a dni <u>HIDS/MK D:</u> 337 [169–729] ^a dni	22	<u>TRAPS</u> 24,0 [7–56] ^a <u>HIDS/MK D:</u> 12,0 [1–45] ^a	<u>TRAPS</u> : 53 <u>HIDS/ MKD:</u> 71	<u>TRAPS:</u> 6,87 [0,1–13,0] ^a ; <u>HIDS/MKD:</u> 1,25 [1,2–1,2] ^a	bd	<u>TRAPS:</u> kolchicyna (27%), ETA (40%), KAN (33%), TOC (13%), INF (7%), golimumab (7%), certolizumab (7%), ANA (7%), inne niż biologiczne (80%) <u>HIDS/MKD:</u> kolchicyna (14%), KAN (29%), ANA (29%), inne niż biologiczne (100%)	naczyniówki oka w przeszłości (10%), afty w jamie ustnej (13%), ból w klatce piersiowej (57%), ból brzucha (100%), gorączka (93%), choroba sercowo-naczyniowa (17%), amyloidoza (13%) naczyniówki oka w przeszłości (10%), afty w jamie ustnej (13%), ból w klatce piersiowej (57%), ból brzucha (100%), gorączka (93%), choroba sercowo-naczyniowa (17%), amyloidoza (13%)	<u>TRAPS:</u> 12,17 (20,41) <u>HIDS/MKD:</u> 14,16 (22,02)	<u>TRAPS:</u> 110,70 (210,41); <u>HIDS/MKD:</u> 151,03 (177,80)
Badania dla ANA												

Badanie	Interwencja				Wyjściowa charakterystyka pacjentów							
	Schemat podania	Koint.	OI, średnia	N	Średni wiek [lata]	% kobiet	Czas trwania choroby [lata], średnia (SD)	Ataki chorobowe / rok, średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie	Choroby współistniejące	CRP [mg/l], średnia (SD)	SAA [mg/l], średnia (SD)
Marko 2021 [88]	ANA 100 mg/dzień (93%) 50 mg/dzień (7%)	100% – kolchicina	18 [9–24] mies. ^o	44	44 (13,3)	55	bd	4 [2–5] / mies. ^k	Kolchicina (100%)	bd	15 [3–71] ^{kp}	bd
Ugurlu 2020b [89]	ANA 100 mg/dzień ^l	91,5% - kolchicina	16,0 mies.	106	34,43	65	12,5 (7,5)	bd	Kolchicina (100%)	Spondyloartropatie, nieswoiste zapalenie jelit, RZS, guzkowate zapalenie tętnic, łuszczyca, cukrzyca, nadciśnienie, zapalenie osierdzia, astma	28,7 (45,9)	bd
Sargin 2019 [90]	ANA 100 mg/dzień	100% - kolchicina	16,2 mies.	14	41,3	36	11,8 (8,8)	bd	100% pacjentów zażywała kolchicynę	50% amyloidoza, 14,3% ZZSK, 7,1% AOSD	419 [102-102,3] ^k	bd
Pecher 2017 [91]	ANA 100 mg/dzień	100% - kolchicina	36 [8-64] mies. ^a	13	31 [19-49] ^a	46	bd	12 [0-40] ^a	Kolchicina (100%)	bd	41 [7-258] ^a	138 [6-1460] ^a
Neven 2010 [92]	ANA 1-3 mg/kg/dzień (80%) 6-10 mg/kg/dzień (20%)	bd	26-42 mies.	10	14,8 [6-19,8] ^{al}	bd	bd	bd	100% pacjentów otrzymywało wcześniejsze leczenie, w tym NPLZ, ETA, cyklofosfamid, chlorambucyl, talidomid i kolchicynę.	bd	69 [26-110] ^a	150 [48-386] ^a
Mehr 2016 [93]	ANA NOMID: 1-4 mg/kg/dzień MWS: 100 mg/dzień	bd	2,3 roku [0,5-6,2] ^k	13	20,6 ^t	31	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Badanie	Interwencja				Wyjściowa charakterystyka pacjentów							
	Schemat podania	Koint.	OI, średnia	N	Średni wiek [lata]	% kobiet	Czas trwania choroby [lata], średnia (SD)	Ataki chorobowe / rok, średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie	Choroby współistniejące	CRP [mg/l], średnia (SD)	SAA [mg/l], średnia (SD)
Lepore 2010 [94]	ANA 1-2 mg/kg/dzień 100 mg/dzień	bd	37,5 [12-54] mies. ^a	14	11,6 ^m	50	bd	bd	bd	bd	bd	bd

ADA – adalimumab, AZA – azatiopryna, ETA – etanercept, GKS – glikokortykosteroidy, MTX – metotreksat, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, TOC – tocilizumab.

a) mediana [zakres] (SD); b) N = 6; c) w przypadku przetrwałej aktywności choroby – stopniowe zwiększanie dawki; d) dopuszczono również możliwość stosowania leków psychotropowych, antydepresantów oraz leków przeciwbólowych; e) N = 64, autorzy badania raportują CRP w jednostce mg/ml, jednak po przeliczeniu wartość ta wydaje się być nie prawdopodobna (podejrzanie błędu drukarskiego); f) N = 24; g) N = 245; h) N = 185; i) średnia [zakres]; j) Kilku pacjentów stosowało ANA co drugi dzień, 3 razy w tyg., co 3 dni lub 4 razy w tyg.; k) mediana [IQR]; l) N = 8; i) Wiek całej populacji (N = 18) wynosi 12 [4,9-29,7] lat (mediana [zakres]); m) Wiek całej populacji (N = 20) wynosi 12,1 [2–43] lat (średnia [zakres]); n) Wiek w momencie diagnozy; o) średnia [IQR]; p) N = 29.

Aneks D. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

D.1. Badania RCT

D.1.1. Badania dla KAN

Szczegóły badania	
Referencja	REMITTER
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja oceniana:	KAN
Komparator:	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby
Określ oceniany wynik liczbowy.	n (%) = 0 (0)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 18.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania REMITTER na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Brak informacji na temat metody randomizacji	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak informacji	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Istotne różnice zaobserwowano w odsetku kobiet uczestniczących w badaniu (93% vs 44%), przy czym jest to badanie bardzo małe liczebnościowo i z tego wynikać mogą różnice w parametrach wyjściowych.	PN
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie było podwójnie zaślepienie, brak szczegółowych informacji na temat zaślepienia	PN
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie, brak szczegółów	PN
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza mITT (w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych uczestników, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę leku)	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Spośród 31 zrandomizowanych pacjentów, wszyscy leczeni KAN ukończyli tą część badania. W grupie pacjentów przyjmujących PLC tyko 4 pacjentów ukończyło część randomizowaną badania, natomiast pozostali przeszli do 3. części badania (nierandomizowanej), przy czym u pacjentów tych osiągnięto punkt końcowy – zaostrzenie choroby.	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND	ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Metodę pomiaru punktu końcowego uznano za odpowiednią. Zaostrzenie choroby oceniano na podstawie zdefiniowanego poziomu markerów zapalnych oraz potwierdzenia przez globalną ocenę aktywności choroby raportowaną przez lekarza.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Nie. W badaniu zastosowano te same metody pomiaru, w tych samych punktach czasowych we wszystkich analizowanych grupach	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Nie. Osoby oceniające wyniki były zaślepione.	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Brak dostępu do protokołu	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu	BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Brak dostępu do protokołu	BI
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Pewne zastrzeżenia		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak

Szczegóły badania

Referencja:

Projekt badania

Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych

Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych

Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja oceniana: Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Określ oceniany wynik liczbowy.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)

do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem

niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy

nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania

Protokół badania

Plan analizy statystycznej (SAP)

Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)

Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)

"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)

Abstrakty konferencyjne dot. badania

Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)

Wniosek do komisji etyki badań

Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)

Osobista komunikacja z badaczem

Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 19.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CLUSTER na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja 1:1 z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT) ze stratyfikacją względem choroby	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy analizowanymi grupami pod względem parametrów wyjściowych.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie zaślepienie, PLC identyczne z podawaną interwencją	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	NIE, zarówno opiekunowie jak i osoby dostarczające interwencję byli zaślepieni	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza mITT (w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych uczestników, którzy przyjęli przynajmniej 1 dawkę leku)	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Niska utrata z badania, dodatkowo stosowano prawidłowe metody implementacji danych utraconych	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND	ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie (zdefiniowana jako ustąpienie wyjściowej choroby w 15. dniu badania i brak nowych objawów do 16 tyg.) oceniano za pomocą poziomu markerów zapalnych potwierdzonych przez globalną ocenę aktywności choroby raportowaną przez lekarza	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Nie. W badaniu zastosowano te same metody pomiaru, w tych samych punktach czasowych we wszystkich analizowanych grupach	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Nie. Osoby oceniające wyniki były zaślepiene.	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niez zaślepiene dane?	Tak	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano po 16 tyg. leczenia, pomiar tego punktu był obiektywny. Definicja i sposób pomiaru pierwszorzędowego punktu końcowego pokrywa się z informacją przedstawioną w protokole.	N

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak

D.1.2. Badania dla ANA

Szczegóły badania	
Referencja	Ben-Zvi 2017
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja oceniana:	ANA
Komparator:	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Całkowita liczba ataków w okresie trwania badania
Określ oceniany wynik liczbowy.	Średnia (SD)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niewpóźnienia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Tabela 20.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CLUSTER na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 1:1 ze stratyfikacją względem płci. Brak szczegółowej informacji na temat metody randomizacji.	BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Przypisanie do grup oparte było na wcześniej ustalonym kluczu, nieznanym zarówno badaczom, jak i pacjentom, ustalonym przez zewnętrzną firmę.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy analizowanymi grupami pod względem parametrów wyjściowych.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie zaślepienie, przy czym brak opisu metody zaślepienia	PN
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	NIE, zarówno opiekunowie jak i osoby dostarczające interwencję byli zaślepieni	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analizowano wszystkich pacjentów zrandomizowanych (analiza ITT)	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Wysoka utrata z badania w grupie przyjmującej PLC	N
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Ze względu na utratę z badania wyniki odnoszące się do całkowitej liczby zaostrzeń choroby były dostosowane do aktualnego czasu uczestnictwa pacjenta w badaniu.	T
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Całkowitą liczbę ataków w okresie trwania badania oceniano na podstawie dziennika prowadzonego przez pacjenta oraz okresowych wywiadów telefonicznych prowadzonych przez pielęgniarkę	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Nie. W badaniu zastosowano te same metody pomiaru, w tych samych punktach czasowych we wszystkich analizowanych grupach	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Nie. Ocena była przeprowadzona na podstawie informacji z dziennika prowadzonego przez pacjenta, który nie był świadomy do której grupy został przypisany.	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Brak dostępu do protokołu	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Brak dostępu do protokołu	BI

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Brak dostępu do protokołu	BI
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
Pewne zastrzeżenia		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak

D.2. Badania nRCT

Tabela 21.
Ocena wiarygodności badań nRCT w skali NICE

Publikacja	1	2	3	4	5	6	7	8	Suma
Badania dla KAN									
Brogan 2019 [22]	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Imagawa 2013 [25, 26]	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Kuemmerle-Deschner 2011 [28, 29]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Kuemmerle-Deschner 2011a [30, 31]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Sibley 2015 [33, 34]	0	1	1	1	1	0	1	1	6
Gül 2015 [35, 36]	0	1	1	1	1	1	1	0	6
Brik 2014 [37]	1	1	1	1	1	0	1	1	7
Gattorno 2017 [39, 40]	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Arostegui 2018 [41–43]	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Badania dla ANA									
Golbach-Mansky 2006 [44–48]	0	1	1	1	1	1	1	1	7
Ross 2008 [49]	0	1	1	0	1	0	1	0	4

D.3. Badania RWD

Tabela 22.
Ocena wiarygodności w skali NICE badań RWD, w których prezentowano wyniki dla KAN i ANA

Publikacja	1	2	3	4	5	6	7	8	Suma
Akar 2016 [50]	1	1	1	0	0	1	1	0	5/8
Caorsi 2013 [51]	1	1	1	1	0	1	1	1	7/8
Cetin 2014 [52]	1	1	1	0	0	1	1	1	6/8
Deshayes 2018 [53]	1	1	1	1	0	1	1	1	7/8
Eroglu 2015 [54]	0	1	1	1	0	1	1	1	6/8
Galeotti 2012 [55]	1	1	1	1	0	1	1	1	7/8

Publikacja	1	2	3	4	5	6	7	8	Suma
Hentgen 2020 [56]	1	1	1	1	0	1	1	1	7/8
Kehribar 2021 [57]	0	1	1	0	0	1	1	0	4/8
Kohler 2018 [58]	0	1	1	1	1	1	1	1	7/8
Kucuksahin 2016 [59]	1	1	1	1	0	1	1	1	7/8
Kuemmerle-Deschner 2013 [60]	0	1	1	1	1	1	1	0	6/8
Gaggiano 2021 [61]	1	1	1	1	0	0	1	1	6/8
Vitale 2021 [62]	1	1	1	1	0	0	1	1	6/8
Kurt 2020 [63]	0	1	1	1	0	1	1	0	5/8
Ozcar 2016 [64]	0	1	1	0	0	1	1	1	5/8
Şahin 2020 [65]	0	1	1	1	1 ^a	1	1	0	6/8
Ugurlu 2020a [66]	0	1	1	1	0	1	1	1	6/8
Rossi-Semerano 2015 [67]	1	1	1	1	0	0	1	1	6/8
Sag 2020 [68]	0	1	1	0	0	1	1	0	4/8
Vitale 2016 [69]	1	1	1	1	0	1	1	1	7/8
Atas 2021 [70]	0	1	1	1	0	1	1	1	6/8
Druyan 2021 [71]	0	1	1	1	0	1	1	1	6/8

a) Badanie retrospektywno-prospektywne, zaostrzenie choroby oceniano prospektywnie.

Tabela 23.

Ocena wiarygodności w skali NICE badań RWD uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa

Publikacja	1	2	3	4	5	6	7	8	Suma
Badania dla KAN									
Yazilitas 2018 [72]	0	1	1	1	0	1	1	1	6/8
Russo 2014 [73]	0	1	1	1	1	1	1	0	6/8
Rejestr ENVOL [74]	1	1	1	1	0	1	1	1	7/8
Rejestr β-confident [2]	1	1	1	1	1	1	1	1	8/8
Kuemmerle-Deschner 2016 [76]	1	1	1	1	0	1	1	1	7/8
Elmi 2019 [77]	0	1	1	1	0	1	1	0	5/8
Çakan 2020 [78]	0	1	1	1	0	1	1	1	6/8
Babaoglu 2020 [79]	0	1	1	0	0	1	1	1	5/8
Güleç 2020[80]	0	1	1	1	0	1	1	0	5/8
Kisla Ekinci 2019 [81]	0	1	1	1	0	0	1	0	4/8
Berdeli 2019 [8]	0	1	1	1	1	0	1	0	5/8
Laskari 2017 [82]	1	1	1	1	1 ^a	1	1	1	7/8
Yildirim 2021 [83]	0	1	1	0	0	1	1	1	5/8
Yücel 2021 [84]	0	1	1	1	0	0	1	0	4/8

Publikacja	1	2	3	4	5	6	7	8	Suma
Sözeri 2021 [85]	1	1	1	1	0	0	1	1	6/8
Karabulut 2021 [86]	1	1	1	0	0	0	1	0	4/8
Hosono 2022 [87]	1	1	1	1	1	1	1	1	8/8
Badania dla ANA									
Marko 2021 [88]	0	1	1	1	0	0	1	0	4/8
Ugurlu 2020b [89]	0	1	1	1	0	1	1	1	6/8
Sargin 2019 [90]	0	1	1	1	0	1	1	1	6/8
Pecher 2017 [91]	0	1	1	1	0	1	1	0	5/8
Neven 2010 [92]	1	1	1	0	0	1	1	1	6/8
Mehr 2016 [93]	0	1	1	0	0	0	1	1	4/8
Lepore 2010 [94]	1	1	1	0	0	1	1	1	6/8

a) badanie prospektywno-retrospektywne

D.4. Opracowania wtórne

Tabela 24.
Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II		
Delaleu 2021 [95]	T	N	N	C	T	T	N	T	BBR	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
Hentgen 2020 [96]	T	N	N	C	T	N	N	N	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
Jeyaratnam 2020 [97]	T	N	T	T	T	N	N	N	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
Kacar 2020 [98]	T	T	N	C	T	N	N	T	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
Kuemmerle-Deschner 2020a [4]	T	N	N	T	T	T	C	C	T	T	N	BM	BM	BM	T	T	BM	T	niska
Kuemmerle-Deschner 2020b [99]	T	N	N	C	T	T	N	C	T	T	N	BM	BM	BM	T	T	BM	T	krytycznie niska
Menon 2018 [100]	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
Yin 2022 [101]	T	T	T	T	T	T	T	T	T	BBN	T	T	BBN	T	T	T	T	T	wysoka
Haviv 2016 [102]	N	N	N	N	N	N	N	C	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	C	krytycznie niska
van der Hilst 2016 [103]	T	N	N	T	N	N	N	C	N	N	N	BM	BM	BM	T	N	BM	T	krytycznie niska
Ozgur 2013 [104]	N	N	N	N	N	N	N	C	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	N	krytycznie niska

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II		
Soriano 2013 [105]	N	N	N	N	N	N	N	C	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	N	krytycznie niska
Ter Haar 2013 [1]	T	N	N	C	N	N	N	N	N	N	N	BM	BM	BM	N	T	BM	T	krytycznie niska
Kostjukovits 2015 [106]	T	N	N	N	N	N	N	C	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska

T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych;
 Jasno niebieski – domeny krytyczne (ang. *critical domain*)

Aneks E. Definicje punktów końcowych

E.1. Definicje punktów końcowych dotyczących skuteczności

Tabela 25.
Definicje odpowiedzi na leczenie w badaniach RCT oceniających KAN lub ANA

Badanie	Definicja
Całkowita odpowiedź	
REMITTER [5–10]	PGA wskazująca na brak lub minimalną aktywność choroby oraz brak lub minimalna choroba skóry i CRP oraz SAA w normie (<10 mg/l)
CLUSTER [11–16, 19]	PGA wskazująca na brak lub minimalną aktywność choroby i CRP w normie (≤ 10 mg/l) lub redukcja o $\geq 70\%$ względem wartości wyjściowych oraz brak nowych zaostrzeń
FMF50	
Ben-Zvi 2017 [20, 21]	Spełnienie 3 z 4 kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie częstości ataków o 50%; • Zmniejszenie częstości ataków stawowych o 50%; • Zmniejszenie poziomu SAA lub CRP o 50% lub poziom markerów zapalnych w granicach normy; • Wzrost wartości jakości życia o 50%
Nawrót choroby	
REMITTER [5–10]	PGA wskazująca na łagodną, umiarkowaną lub ciężką aktywność choroby lub minimalna aktywność choroby z towarzyszącą chorobą skóry, CRP i SAA > 30 mg/l

PGA we wszystkich badaniach oceniana na podstawie 5 stopniowej skali Likerta, gdzie 0 – brak objawów; 1 – minimalna, 2 – łagodna; 3 – umiarkowana; 4 – ciężka aktywność choroby

Tabela 26.
Definicje aktywności choroby w badaniach RCT

Badanie	Definicja
AIDAI	
CLUSTER	Wskaźnik aktywności choroby autozapalnej jest sumą 12 składowych, w tym: gorączka, $\geq 38^{\circ}\text{C}$, ból brzucha; nudności/wymioty, biegunka; bóle głowy; ból w klatce piersiowej; bolesne węzły; bóle stawów lub bóle mięśni; obrzęk stawów; objawy oczne; wysypka skórna; przyjmowane leki przeciwbólowe. Wszystkie pozycje oceniane są w skali dwupunktowej (tak = 1, nie = 0). Chorobę nieaktywną definiuje się jako wynik AIDAI < 9 .

Tabela 27.
Definicje odpowiedzi na leczenie w badaniach nRCT oceniających KAN

Badanie	Definicja
Odpowiedź/remisja całkowita	
Kuemmerle-Deschner 2011 [28, 29]	
Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32]	PGA wskazująca na brak lub minimalną aktywność choroby oraz brak lub minimalna choroba skóry i CRP i/lub SAA w normie (<10 mg/l)
Imagawa 2013 [25–27]	
Brogan 2019 [22–24]	

Badanie	Definicja
Gattorno 2017 [39]	PGA wskazująca na brak lub minimalną aktywność choroby i CRP i/lub SAA w normie (<10 mg/l)
Arostegui 2017 [41]	PGA wskazująca na brak lub minimalną aktywność choroby i CRP <10 mg/l
Sibley 2015 [33]	Remisja zapalenia (CRP ≤10 mg/l i remisja na podstawie wyniku z dziennika – średni wynik z tygodnia ≤2 pkt) i remisja w OUN (liczba białych krwinek w płynie mózgowo-rdzeniowym ≤15 komórek/μl i zmniejszenie wyn ku dot. bólu głowy – średni wynik z tygodnia ≤0,5 pkt)
Niemal całkowita odpowiedź	
Gattorno 2017 [39]	Remisja kliniczna (PGA wskazująca na brak lub minimalną aktywność choroby) i częściowa remisja serologiczna (≥70% redukcja wyjściowego stężenia CRP i / lub SAA).
Odpowiedź/remisja kliniczna	
Gattorno 2017 [39]	PGA wskazująca na brak lub minimalną aktywność choroby
Odpowiedź/remisja zapalenia	
Sibley 2015 [33]	CRP≤10mg/l i wynik na podstawie dzienników pacjentów wskazujący na remisję (globalny średni tygodniowy wynik ≤2 pkt).
Odpowiedź/ remisja w OUN	
Sibley 2015 [33] Imagawa 2013 [25–27]	Liczba krwinek białych w płynie mózgowo-rdzeniowym (WBC) ≤15 komórek/μl i ocena bólu głowy w dzienniku wskazująca na remisję (średni tygodniowy wynik ≤0,5).
Nawrót choroby	
Kuemmerle-Deschner 2011 [28, 29], Kuemmerle-Deschner 2011a [30–32], Imagawa 2013 [25–27], Brogan 2019 [22–24]	PGA wskazująca na łagodną, umiarkowaną lub ciężką aktywność choroby lub minimalna aktywność choroby z towarzyszącą chorobą skóry, CRP i SAA >30 mg/l
Gattorno 2017 [39]	Nawrót kliniczny zdefiniowano przez wzrost wyn ku PGA o ≥ 1 punkt od dnia 15 do wyniku PGA ≥2. Nawrót serologiczny zdefiniowano na podstawie wzrostu CRP i / lub SAA o 30% od dnia 15 do wartości ≥30 mg/l chyba że wynikało to z innych czynników (np. współistniejącej infekcji).

PGA we wszystkich badaniach oceniana na podstawie 5 stopniowej skali Likerta, gdzie 0 – brak objawów; 1 – minimalna, 2 – łagodna; 3 – umiarkowana; 4 – ciężka aktywność choroby

Tabela 28.
Definicje odpowiedzi na leczenie w badaniach RWD

Badanie	Definicja
Odpowiedź/remisja całkowita	
Caorsi 2013 [51]	Brak lub minimalna aktywność choroby mierzona za pomocą PGA oraz poziom reagentów ostrej fazy (w tym CRP) w normie
Deshayes 2018 [53]	Brak objawów klinicznych i CRP ≤10mg/l
Galeotti 2012 [55]	Brak ataków oraz brak objawów świadczących o zespole zapalnym
Kuemmerle-Deschner 2013 [60]	Redukcja wskaźnika MWS-DAS ≤5 pkt oraz wskaźniki CRP i SAA w normie.
Vitale 2016 [69]	Brak objawów klinicznych; ESR <15 mm/h; CRP <0,5 mg/dl
Rossi-Semerano 2015 [67]	Nieobecne objawy aktywnej choroby oraz wskaźniki stanu zapalnego w normie
Kehribar 2021 [57]	Brak danych
Vitale 2021 [62]	Pełna i stała kontrola klinicznych objawów i ocenianych laboratoryjnie wskaźników stanu zapalnego.
Sözeri 2021 [85]	Brak ataków oraz brak objawów świadczących o toczącym się procesie zapalnym (w okresie remisji wartości białka ostrej fazy w granicach normy)

Badanie	Definicja
Odpowiedź/remisja częściowa	
Caorsi 2013 [51]	Brak lub minimalna aktywność choroby mierzona za pomocą PGA oraz zmniejszenie poziomu reagentów ostrej fazy
Galeotti 2012 [55]	Zanik objawów klinicznych oraz ataków
Vitale 2016 [69]	Zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych ale przy niespełnieniu kryteriów remisji całkowitej
Rossi-Semerano 2015 [67]	Całkowita odpowiedź nie została uzyskana, natomiast (według lekarza prowadzącego) widoczna była poprawa kliniczna
Vitale 2021 [62]	Spełnienie dwóch warunków: 1) zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych choroby po rozpoczęciu leczenia biologicznego odpowiadające zmniejszeniu $\geq 70\%$ częstości napadów, czasu ich trwania, stężenia ocenianych laboratoryjnie wskaźników stanu zapalnego lub wartości wskaźnika AIDAI; 2) poprawa objawów odczuwanych przez pacjenta w okresie zaostrzenia choroby w przypadku postaci nawrotowo-remisyjnej oraz odczuwana przez pacjenta poprawa w okresie pomiędzy zaostrzeniami w przypadku przewlekłego przebiegu choroby.
Sözeri 2021 [85]	Zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby
Odpowiedź na leczenie	
Eroglu 2015 [54]	Odpowiedź na leczenie była oceniana na podstawie zmiany wyniku AIDAI lub zmiany liczby ataków na podstawie dziennika, ogólnej oceny nasilenia objawów ocenianych przez pacjenta/opiekuna oraz lekarza (w skali VAS) i zmiany parametrów laboratoryjnych ocenianych co 3–6 miesięcy
Kurt 2020 [63]	Ocena całościowej odpowiedzi na leczenie przez pacjenta i lekarza (PGA) w skali VAS (1 jako najlepsza odpowiedź oraz 10 jako najgorsza)
Częściowa remisja	
Deshayes 2018 [53]	Zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych ze współistniejącymi niektórymi objawami klinicznymi oraz nieprawidłowościami w badaniach laboratoryjnych
FMF50	
Eroglu 2015 [54], Sahin 2020 [65]	Co najmniej 50% poprawa w 5 z 6 kryteriów (bez pogorszenia żadnej z nich): <ol style="list-style-type: none"> 1. procentowa zmiana częstości napadów podczas leczenia, 2. procentowa zmiana czasu trwania napadów podczas leczenia, 3. ogólna ocena ciężkości choroby przez pacjentów/rodziców (za pomocą skali VAS), 4. ogólna ocena lekarzy dotycząca ciężkości choroby (w skali VAS), 5. procentowa zmiana napadów zapalenia stawów podczas leczenia, procentowa zmiana stężenia CRP, OB lub SAA podczas leczenia.
FMF50 zmodyfikowany	
Atas 2021 [70]	Co najmniej 50% poprawa w 3 z 4 kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> 6. procentowa zmiana częstości napadów, 7. procentowa zmiana napadów zapalenia stawów, 8. procentowa zmiana stężenia CRP lub SAA, 9. procentowa zmiana oceny jakości życia.
Niewystarczająca odpowiedź na leczenie	
Ugurlu 2020 [66]	<50% poprawa czynności nerek, odpowiedzi mierzonej za pomocą reaktantów ostrej fazy i/lub redukcji częstości napadów
Vitale 2021 [62]	Brak spełnienia kryteriów odpowiedzi całkowitej, bądź częściowej.

Tabela 29.
Definicje aktywności choroby w badaniach RWD

Badanie	Definicja
AIDAI	

Badanie	Definicja
Eroglu 2015 [54], Kurt 2020 [63]	Wskaźnik aktywności choroby autozapalnej jest sumą 12 składowych, w tym: gorączka, $\geq 38^{\circ}\text{C}$, ból brzucha; nudności/wymioty, biegunka; bóle głowy; ból w klatce piersiowej; bolesne węzły; bóle stawów lub bóle mięśni; obrzęk stawów; objawy oczne; wysypka skórna; przyjmowane leki przeciwbólowe. Wszystkie pozycje oceniane są w skali dwupunktowej (tak = 1, nie = 0). Chorobę nieaktywną definiuje się jako wynik AIDAI < 9 .
Wskaźnik nasilenia objawów choroby	
Galeotti 2012 [55]	Wskaźnik nasilenia objawów klinicznych oceniany retrospektywnie jako suma 12 objawów (1 punkt za każdy obecny w wywiadzie objaw chorobowy): gorączka ($> 38^{\circ}\text{C}$) limfadenopatia szyjna, afty, wysypki skórne, bóle stawów, zapalenie stawów, bóle mięśni, nudności/wymioty, bóle brzucha, biegunka, wymioty, bóle głowy i gardła
MWD-DAS	
Kuemmerle- Deschner 2013 [60]	Skala MWD-DAS ocenia aktywność choroby w oparciu o 9 domen (gorączka, ból głowy, ból oczu, upośledzenie słuchu, wrzody w ustach, ból brzucha, choroby nerek, choroby mięśniowo-szkieletowe, wysypka) ocenianych od 0–2 punktów w zależności od nasilenia. Dziesiątą domenę stanowi całościowa ocena skuteczności oceniana przez pacjenta w skali VAS (0 punktów dla ≤ 1 cm, 1 punkt dla > 1 do 5 cm i 2 punkty dla > 5 do 10 cm). MWS-DAS < 10 punktów oznacza łagodną postać MWS

E.2. Kwestionariusze oceniające jakość życia pacjentów uwzględnione w badaniach

Kwestionariusz SF-36 służy do samooceny jakości życia przez pacjentów. Pozwala na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia:

- Funkcjonowanie fizyczne,
- Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego,
- Dolegliwości bólowe,
- Ogólne poczucie zdrowia,
- Witalność,
- Funkcjonowanie społeczne;
- Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych;
- Poczucie zdrowia psychicznego.

W omawianych badaniach, wskaźniki zostały zsumowane w dwie skale – fizyczną (PCS) oraz psychiczną (MCS). Im wyższy wynik w kwestionariuszu, tym bardziej pozytywna jest samoocena badanego [107]. Minimalna, klinicznie istotna różnica (MCID) w tym kwestionariuszu wynosi 4,6 dla domeny PCS oraz 6,8 dla MCS [108].

Kwestionariusz FACIT-F służy do oceny jakości życia pacjentów z chorobami przewlekłymi. Ocenia zmęczenie i jego wpływ na czynności życia codziennego i funkcjonowanie. Jest to podskala dłuższego kwestionariusza FACT-An. Składa się z 13 pozycji, które mierzą poziom zmęczenia danej osoby podczas jej zwykłych codziennych czynności w ciągu ostatniego miesiąca. Poziom zmęczenia mierzy się w 4-stopniowej skali Likerta, gdzie 4 oznacza brak zmęczenia, natomiast 0 – bardzo zmęczony [109].

Kwestionariusz CHQ służy do oceny sprawności fizycznej i stanu funkcjonalnego człowieka. Składa się z 20 pytań wielokrotnego wyboru, dotyczących trudności w wykonywaniu ośmiu typowych czynności życia codziennego: ubieranie się i pielęgnacja, wstawanie, jedzenie, chodzenie, sięganie, higiena osobista, chwytanie i aktywność. Pacjenci wybierają jedną z 4 możliwych odpowiedzi: od „brak trudności” (wynik 0) aż do „niezdolność do działania” (wynik 3) [16]. Kwestionariusz CHQ-PF50 jest narzędziem służącym do oceny jakości życia u dzieci w wieku 5-17 lat z perspektywy rodzica. Na kwestionariusz składają się dwie domeny: fizyczna i psychospołeczna. Narzędzie składa się z 14 pozycji, oceniających: funkcjonowanie fizyczne, rolę społeczną, zachowanie społeczne; rolę fizyczną, ból ciała, ogólne zachowanie, zdrowie psychiczne, samoocenę, ogólne postrzeganie zdrowia, zmianę stanu zdrowia, emocjonalny wpływ rodzicielski, czynności rodzinne oraz spójność rodziny [15].

Aneks F. Badania kliniczne w toku

Tabela 30.
Badania kliniczne w toku

Identyfikator	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
ClinicalTrials.gov					
NCT02775994	Nieznany	Zespół gorączek okresowych	10	KAN	08.2016 / 03.2020 (Rabin Medical Center)
EudraCT (www.clinicaltrialsregister.eu)					
2014-001393-34	W toku	CAPS	bd	KAN	14.04.2014/ bd (UZ Leuven)
Data pierwotnego przeszukania: 30.03.2021 r. Data przeszukania aktualizacyjnego: 10.11.2021 r.					

Aneks G. Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

G.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 31.
Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. randomized controlled trial, RCT</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT</i>)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (<i>ang. clinical controlled trial, CCT</i>)
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test ^a
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test ^b
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

a) Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

b) Badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

G.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 32.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja

Projekt badania

- Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja

Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wyn k.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była <u>N/PN/BI</u>: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u>
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była <u>N/PN</u>: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była <u>T/PT/BI</u>: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była <u>N/PN/BI</u>: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była <u>T/PT/BI</u>: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <u>T/PT/BI</u>: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?

I / PT / PN / N / BI

Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...

5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?

T / PT / PN / N / BI

5.3 ... wielu możliwych analiz danych?

T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu

Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

G.3. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Tabela 33.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1/NIE = 0
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy badanie było prospektywne?	
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	

G.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

G.4.1. Formularz AMSTAR II

Tabela 34.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> 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 w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NRSI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Odpowiedź
<p>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

G.4.2. Przykładowa ocena AMSTAR II

Tabela 35.
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II

Domena	Przykład 1
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenie od protokołu?	Częściowo TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych	TAK

Domena	Przykład 1
badania?	
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	NIE
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	3 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	NISKA

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

Aneks H. Formularze do ekstrakcji danych z badania

H.1. Formularz do charakterystyki badań

Tabela 36.
Formularz do charakterystyki badań RCT

Akronim badania [ref.]		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
Oceniane punkty końcowe		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	Interwencja	Komparator
Liczba pacjentów		
Wiek w latach, średnia (SD)		
Odsetek kobiet [%]		
Odsetek pacjentów rasy białej [%]		
Wcześniejsze leczenie [%]	KAN	
	ANA	
	Inna terapia biologiczna	
Czas trwania choroby w latach, średnia (SD)		
Epizody gorączki (na rok) przed rozpoczęciem badania, średnia (SD)		
CRP [mg/l], średnia (SD)		
SAA [mg/l], średnia (SD)		
Interwencja i komparator		
Schemat badania		
Interwencje		
Kointerwencje		
Okres interwencji		
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		
Randomizacja		
Ukrycie kodu alokacji		

Akronim badania [ref.]

Zaślepienie

Utrata z badania

Metody implementacji danych utraconych

Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa

Testowana hipoteza wyjściowa

Metoda analizy wyników

Lokalizacja badania

Sponsor badania

Tabela 37.
Formularz do charakterystyki badań nRCT – metodyka

Badanie	Typ i podtyp badania wg. AOTMiT	Liczba ośrodków/ lokalizacja	Metodyka	Kierunek badania	Utrata z badania, n/N (%)	Ocena NICE	Sponsor
---------	---------------------------------	---------------------------------	----------	------------------	---------------------------	------------	---------

Tabela 38.
Formularz do charakterystyki badań nRCT – charakterystyka populacji

Badanie	N	Populacja			Oceniane punkty końcowe
		Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
Badania dla KAN					

Tabela 39.
Formularz do charakterystyki badań nRCT – schemat podawania interwencji

Badanie	Interwencja		
	Schemat podania	Kointerwencje	OI /FU

Tabela 40.
Formularz do charakterystyki badań nRCT – wyjściowa charakterystyka pacjentów

Badanie	N	Wyjściowa charakterystyka pacjentów							
		Wiek w latach; średnia (SD)	% kobiet	Czas trwania choroby [lata]; średnia (SD)	Epizody zaostrzeń choroby / rok; średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie	Choroby współistniejące	CRP [mg/l], średnia (SD)	SAA [mg/l], średnia (SD)

Tabela 41.
Formularz do charakterystyki badań RWD – metodyka

Badanie	Liczba ośrodków/ lokalizacja	N	Schemat badania	Populacja			Oceniane punkty końcowe	Metodyka			Sponsor
				Zespół	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		Kierunek badania	Utrata z badania	Ocena NICE	

Tabela 42.
Formularz do charakterystyki badań RWD – charakterystyka pacjentów i interwencja

Badanie	Interwencja			N	Wyjściowa charakterystyka pacjentów							
	Schemat podania	Koint.	OI, średnia		Średni wiek [lata]	% kobiet	Czas trwania choroby [lata], średnia (SD)	Epizody gorączki / rok, średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie	Choroby współistniejące	CRP [mg/l], średnia (SD)	SAA [mg/l], średnia (SD)

H.2. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Tabela 43.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		Wartość p
		X	Y	

Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

H.3. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Tabela 44.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Ob [tyg.]	X		Y		Wartość p
		N	Średnia (\pm SD)	N	Średnia (\pm SD)	

Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Bibliografia

- Haar N ter, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Koné-Paut I, Cantarini L, Insalaco A, Neven B, Hofer M, Rigante D, Al-Mayouf S, Touitou I, Gallizzi R, i in. (2013) Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 72(5):678–685.
- (2013) Clinical Development & Medical Affairs ILARIS (canakinumab) Observational Study Protocol CACZ885D2401 β -Confident Clinical Outcomes and Safety: A Registry Study of Ilaris®(canakinumab) Patients An open-label, long-term, prospective, observational study to monitor the safety and effectiveness of Ilaris in CAPS patients. Novartis Dostęp: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/awb/nis-0001-0100/0071-beoplan.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
- Kuemmerle-Deschner J, Rothenbacher D, Walker U, Tilson H, Hoffman H, Hawkins P. (2011) β -Confident-registry: aiming to be largest-ever studied cohort of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) patients. Study design and baseline characteristics. *Pediatr Rheumatol Online J* 9(Suppl 1):P16.
- Walker UA, Tilson HH, Hawkins PN, Poll T van der, Noviello S, Levy J, Vritzali E, Hoffman HM, Kuemmerle-Deschner JB, CACZ885D2401 Study Investigators. (2021) Long-term safety and effectiveness of canakinumab therapy in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: results from the β -Confident Registry. *RMD Open* 7(2):1–8.
- Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, Gitton X, Widmer A, Patel N, Hawkins PN, Canakinumab in CAPS Study Group. (2009) Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 360(23):2416–2425.
- Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, Ferreira A, Lheritier K, Patel N, Preiss R, Hawkins PN. (2011) Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther* 13(6):R202.
- Novartis. (2016) An Open-label, Long-term Safety and Efficacy Study of ACZ885 (Anti-interleukin-1 β Monoclonal Antibody) Administered for at Least 6 Months in Patients With the Following Cryopyrin-associated Periodic Syndromes: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, Muckle-Wells Syndrome, or Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00465985) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00465985> (2.3.2021).
- (2009) CHMP Assessment report for Ilaris. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ilaris-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- (2009) Medical review - application number 125319 (Ilaris). FDA Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/125319s000_MedR_P1.pdf.
- EudraCT Number 2006-005455-15 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-005455-15/results> (12.5.2021).
- De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Ozen S, Simon A, Zeff A, Calvo Penades I, Moutschen M, Quartier P, Kasapcopur O, i in. (2018) Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med* 378(20):1908–1919.
- Novartis Pharmaceuticals. (2018) A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study of Canakinumab in Patients With Hereditary Periodic Fevers (TRAPS, HIDS, or crFMF), With Subsequent Randomized Withdrawal/Dosing Frequency Reduction and Open-label Long-term Treatment Epochs. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02059291) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02059291> (2.3.2021).
- Kone-Paut I, Piram M, Benseler S, Kuemmerle-Deschner JB, Jansson AF, Rosner I, Tommasini A, Murias S, Karadag O, Levy J, Smeets S, De Benedetti F. (2018) External Validation of the Autoinflammatory Disease Activity Index (AIDAI) in Patients with Colchicine-Resistant FMF, Hids/Mkd, and TRAPS: Results from a Pivotal, Phase 3 Trial of Canakinumab. *Arthritis and rheumatology* (70):1558–1559.
- Ozen S, Ben-Cherit E, Foeldvari I, Amarilyo G, Ozdogan H, Vanderschueren S, Marzan K, Kahlenberg JM, Dekker E, Benedetti FD, Koné-Paut I. (2020) Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: results from the randomised phase III CLUSTER trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 79(10):1362–1369.
- (2016) Medical review - application number 125319Orig1s085, 086, 087 (Ilaris). FDA Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/125319Orig1s085,086,087MedR.pdf.
- (2016) CHMP Assessment report for Ilaris - Procedure No. EMEA/H/C/001109/X/0045/G. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ilaris-h-c-1109-x-0045-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
- Jeyaratnam J, Simon A, Calvo I, Constantin T, Shcherbina A, Hofer M, Gattorno M, Martini A, Bader-Meunier B, Vastert B, Levy J, Dekker E, Benedetti F de, Frenkel J. (2021) Long-term efficacy and safety of

- canakinumab in patients with mevalonate kinase deficiency: results from the randomised Phase 3 CLUSTER trial. *Rheumatology* 61(5):2088–2094.
18. Lachmann H, Lauwerys B, Miettunen P, Kallinich T, Jansson A, Rosner I, Manna R, Murias S, Savic S, Smeets S, De Benedetti F, Simon A. (2021) Canakinumab improves patient-reported outcomes in children and adults with autoinflammatory recurrent fever syndromes: results from the CLUSTER trial. *Clin Exp Rheumatol* (39 (Suppl. 132)):S51–S58.
 19. Simon A, Shcherbina A, Anton J, Ben-Chetrit E, De Benedetti F, Frenkel J, Gattorno M, Hara R, Hashkes PJ, Hofer M, Hoffman HM, Kone-Paut I, Lachmann H, Martini A, Ozen S, i in. (2016) Effect of Canakinumab Treatment on Health-Related Quality of Life in Patients with Periodic Fever Syndromes. *Arthritis & rheumatology* (68):3104–3106.
 20. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, Perski O, Bornstein G, Grossman C, Harari G, Lidar M, Livneh A. (2017) Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 69(4):854–862.
 21. Livneh PA. (2017) A Randomized Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Kineret (Anakinra), in Adult Patients With Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01705756> (9.3.2021).
 22. Brogan PA, Hofer M, Kuemmerle-Deschner JB, Koné-Paut I, Roesler J, Kallinich T, Horneff G, Calvo Penadés I, Sevilla-Perez B, Goffin L, Lauwerys BR, Lachmann HJ, Uziel Y, Wei X, Laxer RM. (2019) Rapid and Sustained Long-Term Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Ages Five Years and Younger. *Arthritis Rheumatol* 71(11):1955–1963.
 23. With the Following Cryopyrin-associated Periodic Syndromes: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, Muckle-Wells Syndrome, or Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease; NCT01302860. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01302860?term=NCT01302860&draw=2&rank=1> (16.4.2021).
 24. ClinicalTrials.gov; Efficacy, Safety and Tolerability of ACZ885 in Pediatric Patients With the Following Cryopyrin-associated Periodic Syndromes: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, Muckle-Wells Syndrome, or Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease; NCT01576367. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01576367?term=NCT01576367&draw=2&rank=1> (16.4.2021).
 25. Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Takeshita S, Patel N, Kim D, Lheritier K, Heike T, Hara T, Yokota S. (2013) Safety and efficacy of canakinumab in Japanese patients with phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndrome as established in the first open-label, phase-3 pivotal study (24-week results). *Clin Exp Rheumatol* 31(2):302–309.
 26. Yokota S, Imagawa T, Nishikomori R, Takada H, Abrams K, Lheritier K, Heike T, Hara T. (2017) Long-term safety and efficacy of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome: results from an open-label, phase III pivotal study in Japanese patients. *Clin Exp Rheumatol* 35 Suppl 108(6):19–26.
 27. Efficacy and Safety Study of Canakinumab Administered for 6 Months (24 Weeks) in Japanese Patients With Cryopyrin-associated Periodic Syndromes Followed by an Extension Phase; NCT00991146. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00991146?term=NCT00991146&draw=1&rank=1> (16.4.2021).
 28. Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, Roesler J, Felix SD, Jung T, Stricker K, Chakraborty A, Tannenbaum S, Wright AM, Rordorf C. (2011) Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1 β mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther* 13(1):R34.
 29. ClinicalTrials.gov; Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics of ACZ885 in Patients With NALP3 Mutations and Clinical Symptoms; NCT00487708. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00487708?term=NCT00487708&draw=2&rank=1> (16.4.2021).
 30. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, Hoyer J, Gattorno M, Gul A, Smith J, Leslie KS, Jimenez S, Morell-Dubois S, Davis N, Patel N, i in. (2011) Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Annals of the Rheumatic Diseases* 70(12):2095–2102.
 31. Kone-Paut I, Lachmann H, Kuemmerle-Deschner J, Hachulla E, Cartwright R, Hoyer J, Quartier P. Canakinumab (ILARIS) improves health-related quality of life (HRQoL) in patients with cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS): Results of a phase III, open-label study in a large cohort of CAPS patients. 2010; 62:1425.
 32. Efficacy and Safety of ACZ885 in Patients With the Following Cryopyrin-associated Periodic Syndromes: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, Muckle-Wells Syndrome, or Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease; NCT00685373. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00685373?term=NCT00685373&draw=2&rank=1> (16.4.2021).
 33. Sibley CH, Chioato A, Felix S, Colin L, Chakraborty A, Plass N, Rodriguez-Smith J, Brewer C, King K, Zalewski C, Kim HJ, Bishop R, Abrams K, Stone D, Chapelle D, i in. (2015) A 24-month open-label study of canakinumab in neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 74(9):1714–1719.
 34. Canakinumab to Treat Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease; NCT00770601. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00770601?term=NCT00770601&draw=2&rank=1> (16.4.2021).

35. Gül A, Ozdogan H, Erer B, Ugurlu S, Kasapcopur O, Davis N, Sevgi S. (2015) Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther* 17(1):243.
36. Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Colchicine Resistant Familial Mediterranean Fever; NCT01088880. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01088880?term=NCT01088880&draw=2&rank=1> (16.4.2021).
37. Brik R, Butbul-Aviel Y, Lubin S, Ben Dayan E, Rachmilewitz-Minei T, Tseng L, Hashkes FJ. (2014) Canakinumab for the Treatment of Children With Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A 6-Month Open-Label, Single-Arm Pilot Study: Concise Communication. *Arthritis & Rheumatology* 66(11):3241–3243.
38. Evaluate the Safety and Efficacy of Canakinumab in Pediatric Patients With Colchicine Intolerant or Colchicine Resistant Familial Mediterranean Fever (FMF) (CONTROL FMF); NCT01148797. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01148797?term=NCT01148797&draw=2&rank=1> (16.4.2021).
39. Gattorno M, Obici L, Cattalini M, Tormey V, Abrams K, Davis N, Speziale A, Bhansali SG, Martini A, Lachmann HJ. (2017) Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis* 76(1):173–178.
40. Efficacy and Safety Study of ACZ885 in Patients With Active Recurrent or Chronic TNF-receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS); NCT01242813. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01242813?term=NCT01242813&draw=2&rank=1> (16.4.2021).
41. Arostegui JI, Anton J, Calvo I, Robles A, Iglesias E, López-Montesinos B, Banchereau R, Hong S, Joubert Y, Junge G, Pascual V, Yagüe J. (2017) Open-Label, Phase II Study to Assess the Efficacy and Safety of Canakinumab Treatment in Active Hyperimmunoglobulinemia D With Periodic Fever Syndrome: CANAKINUMAB TREATMENT IN HIDS. *Arthritis & Rheumatology* 69(8):1679–1688.
42. Arostegui JI, Anton J, Calvo-Penedes I, Robles A, Speziale A, Joubert Y, Junge G, Yagüe J. Long-term Efficacy and Safety of Canakinumab in Active Hyperimmunoglobulinemia D with Periodic Fever Syndrome. *Selection of Abstracts From NCE 2016*; styczeń 2018; *Section on Advances in Therapeutics and Technology Program*, 270–270.
43. Canakinumab in Patients With Active Hyper-IgD Syndrome; NCT01303380. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01303380?term=NCT01303380&draw=2&rank=1&view=results> (16.4.2021).
44. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, Kim HJ, Brewer C, Zalewski C, Wiggs E, Hill S, Turner ML, Karp BI, Aksentijevich I, Pucino F, i in. (2006) Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease Responsive to Interleukin-1 β Inhibition. *N Engl J Med* 355(6):581–592.
45. Sibley CH, Plass N, Snow J, Wiggs EA, Brewer CC, King KA, Zalewski C, Kim HJ, Bishop R, Hill S, Paul SM, Kicker P, Phillips Z, Dolan JG, Widemann B, i in. (2012) Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: A cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis & Rheumatism* 64(7):2375–2386.
46. Kullenberg T, Löfqvist M, Leinonen M, Goldbach-Mansky R, Olivecrona H. (2016) Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology* 55(8):1499–1506.
47. Wikén M, Hallén B, Kullenberg T, Koskinen LO. (2018) Development and effect of antibodies to anakinra during treatment of severe CAPS: sub-analysis of a long-term safety and efficacy study. *Clin Rheumatol* 37(12):3381–3386.
48. ClinicalTrials.gov; Anakinra to Treat Patients With Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease; NCT00069329. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00069329?term=NCT00069329&draw=2&rank=1> (16.4.2021).
49. Ross JB, Finlayson LA, Klotz PJ, Langley RG, Gaudet R, Thompson K, Churchman SM, McDermott MF, Hawkins PN. (2008) Use of Anakinra (Kineret) in the Treatment of Familial Cold Autoinflammatory Syndrome with a 16-Month Follow-Up. *J Cutan Med Surg* 12(1):8–16.
50. Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, Karadag O, Sari I, Cinar M, Yilmaz S, Onat AM, Kisacik B, Erden A, Balkarli A, Kucuksahin O, Oner SY, Senel S, Tufan A, i in. (2018) Nationwide Experience With Off-Label Use of Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70(7):1090–1094.
51. Caorsi R, Lepore L, Zulian F, Alessio M, Stabile A, Insalaco A, Finetti M, Battagliese A, Martini G, Bibalo C, Martini A, Gattorno M. (2013) The schedule of administration of canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis Res Ther* 15(1):R33.
52. Cetin P, Sari I, Sozeri B, Cam O, Birlik M, Akkoc N, Onen F, Akar S. (2015) Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial mediterranean fever. *Inflammation* 38(1):27–31.
53. Deshayes S, Geogin-Lavialle S, Hot A, Durel C, Hachulla E, Rouanes N, Audia S, Le Gallou T, Quartier P, Urbanski G, Messer L, Klein S, Boysson H de, Bienvenu B, Grateau G, i in. (2018) Efficacy of Continuous Interleukin 1 Blockade in Mevalonate Kinase Deficiency: A Multicenter Retrospective Study in 13 Adult Patients and Literature Review. *The Journal of Rheumatology* 43(3):425–429.

54. Eroglu FK, Beşbaş N, Topaloglu R, Ozen S. (2015) Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatol Int* 35(10):1733–1737.
55. Galeotti C, Meinzer U, Quartier P, Rossi-Semerano L, Bader-Meunier B, Pillet P, Kone´-Paut I. (2012) Efficacy of interleukin-1-targeting drugs in mevalonate kinase deficiency. *Rheumatology* 51:1855–1859.
56. Hentgen V, Koné-Paut I, Belot A, Galeotti C, Grateau G. (2021) Long-Term Follow-Up and Optimization of Interleukin-1 Inhibitors in the Management of Monogenic Autoinflammatory Diseases: Real-Life Data from the JIR Cohort. *Front. Pharmacol.* 11(568865):1–8.
57. Kehribar DY, Ozgen M. (2021) The experience of interleukin-1 inhibition in patients with familial Mediterranean fever. *J. Exp. Clin. Med* 38(1):27–31.
58. Köhler BM, Lorenz H-M, Blank N. (2018) IL1-blocking therapy in colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol* 5(4):230–234.
59. Kucuksahin O, Yildizgoren MT, Ilgen U, Ates A, Kinikli G, Turgay M, Erten S. (2017) Anti-interleukin-1 treatment in 26 patients with refractory familial mediterranean fever. *Mod Rheumatol* 27(2):350–355.
60. Kuemmerle-Deschner J, Wittkowski H, Tyrrell P, Koetter I, Lohse P, Ummenhofer K, Reess F, Handmann S, Koitschev A, Deuter C, Bialkowski A, Foell D, Benseker S. (2013) Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Research & Therapy* 15(R64):.
61. Gaggiano C, Rigante D, Hernández-Rodríguez J, Vitale A, Tarsia M, Soriano A, Lopalco G, Iannone F, Abdel Jaber M, Giacomelli R, Więsik-Szewczyk E, Cattalini M, Frassi M, Piga M, Ragab G, i in. (2021) Anakinra and canakinumab for patients with R92Q-associated autoinflammatory syndrome: a multicenter observational study from the AIDA Network. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal* 13:1–11.
62. Vitale A, Obici L, Cattalini M, Lopalco G, Merlini G, Ricco N, Soriano A, La Torre F, Verrecchia E, Insalaco A, Dagna L, Jaber MA, Montin D, Emmi G, Ciarcia L, i in. (2021) Biotechnological Agents for Patients With Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome—Therapeutic Outcome and Predictors of Response: Real-Life Data From the AIDA Network. *Front. Med.* 8:668173.
63. Kurt T, Aydın F, Nilüfer Tekgöz P, Sezer M, Uncu N, Çelikel Acar B. (2020) Effect of anti-interleukin-1 treatment on quality of life in children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: A single-center experience. *Int J Rheum Dis* 23(7):977–981.
64. Özçakar ZB, Özdel S, Yılmaz S, Kurt-Şükür ED, Ekim M, Yalçınkaya F. (2016) Anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever and related amyloidosis. *Clin Rheumatol* 35(2):441–446.
65. Şahin A, Derin ME, Albayrak F, Karakaş B, Karagöz Y. (2020) Assessment of effectiveness of anakinra and canakinumab in patients with colchicine-resistant/unresponsive familial Mediterranean fever. *Advances in Rheumatology* 60(1):12.
66. Ugurlu S, Ergezen B, Egeli BH, Selvi O, Ozdogan H. (2020) Safety and efficacy of anti-interleukin-1 treatment in 40 patients, followed in a single centre, with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)* 59(12):3892–3899.
67. Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, Hachulla E, Galeotti C, Semerano L, Touitou I, Koné-Paut I, MAIL1 (Maladies Auto-inflammatoires et Anti-IL-1) study Group on behalf of CRI (Club Rhumatisme et Inflammation). (2015) Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet J Rare Dis* 10:19.
68. Sag E, Akal F, Atalay E, Akca U, Demir S, Demirel D, Batu E, Bilginer Y, Ozen S. (2020) Anti-IL1 treatment in colchicine-resistant paediatric FMF patients: real life data from the HELIOS registry. *Rheumatology* 59:3324–3329.
69. Vitale A, Insalaco A, Sfriso P, Lopalco G, Emmi G, Cattalini M, Manna R, Cimaz R, Priori R, Talarico R, Gentileschi S, Marchi G de, Frassi M, Gallizzi R, Soriano A, i in. (2016) 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.* 7(Article 380):1–18.
70. Atas N, Eroglu G, Sodan H, Ozturk B, Babaoglu H, Satis H, Karadeniz H, Guler A, Salman R, Goker B, Ozturk M, Haznedaroglu S, Tufan A. (2021) Long-term safety and efficacy of anakinra and canakinumab in patients with familial Mediterranean fever: a single-centre real-life study with 101 patients. *Clin Exp Rheumatol* 39(Suppl. 132 (5)):30–36.
71. Druyan A, Giat E, Livneh A, Grossman C, Ben-Zvi I, Lidar M. (2021) Effect of interleukin-1 inhibition in a cohort of patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever treated consecutively with anakinra and canakinumab. *Clin Exp Rheumatol* 39 Suppl 132(5):75–79.
72. Yazılıtaş F, Aydoğ Ö, Özlü S, Çakıcı E, Güngör T, Eroğlu F, Gür G, Bülbül M. (2018) Canakinumab treatment in children with familial Mediterranean fever: report from a single center. *Rheumatology International* 38:879–885.
73. Russo R, Melo-Gomes S, Lachmann H, Wynne K, Rajput K, Eleftheriou D, Edelsten C, Hawkins P, Brogan P. (2014) Efficacy and safety of canakinumab therapy in paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: a single-centre, real-world experience. *Rheumatology* 53:665–670.
74. Kone-Paut I, Quartier P, Fain A, Grateau G, Pillet P, Le Blay P, Bonnet F, Despert V, Stankovic-Stojanovic K, Willemin I, Quéré S, Reigneau O, Hachulla E. (2017) Real-World Experience and Impact of Canakinumab

- in Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: Results From a French Observational Study. *Arthritis Care & Research* 69(6):903–911.
75. b-Confident-registry: aiming to be largest-ever studied cohort of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) patients. Study design and baseline characteristics. NOVARTIS Dostęp: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/awb/nis-0001-0100/0071-beoplan.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
 76. Kuemmerle-Deschner J, Hofer F, Endres T, Kortus-Goetze B, Blank N, Weißbarth-Riedel E, Schuetz C, Kallinich T, Krause K, Rietschel C, Horneff G, Benseler S. (2016) Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. *Rheumatology* 55:689–696.
 77. Elmi A, Wynne K, Cheng L, Eleftheriou D, Lachmann H, Hawkins P, Brogan P. (2019) Retrospective case series describing the efficacy, safety and cost-effectiveness of a vial-sharing programme for canakinumab treatment for paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome. *paediatric Rheumatology* 17(36):1–7.
 78. Çakan M, Karadağ ŞG, Ayaz NA. (2020) Canakinumab in colchicine resistant familial Mediterranean fever and other pediatric rheumatic diseases. *Turk J Pediatr* 62(2):167–174.
 79. Babaoglu H, Varan O, Kucuk H, Atas N, Satis H, Salman R, Ozturk M, Goker B, Tufan A, Haznedaroglu S. (2020) Effectiveness of Canakinumab in Colchicine- and Anakinra-Resistant or -Intolerant Adult Familial Mediterranean Fever Patients. *J Clin Rheumatol* 26:7–13.
 80. Gülez N, Makay B, Sözeri B. (2020) Long-term effectiveness and safety of canakinumab in pediatric familial Mediterranean fever patients. *Modern Rheumatology* 30(1):166–171.
 81. Kislak Ekinci R, Balci S, Dogruel D, Altintas D, Yilmaz M. (2019) Canakinumab in Children with Familial Mediterranean Fever: A Single-Center, Retrospective Analysis. *Pediatric Drugs* 21:389–395.
 82. Laskari K, Boura P, Dalekos G, Garyfallos A, Karokis D, Pikazis D, Settas L, Skaranatavos G, Tsitsami E, Sfikakis P. (2017) Longterm Beneficial Effect of Canakinumab in Colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever. *The Journal of Rheumatology* 44(1):102–109.
 83. Yildirim T, Yilmaz R, Saglam A, Uzerk-Kibar M, Jabrayilov J, Erdem Y. (2021) Baseline renal functions predict the effect of canakinumab on regression of proteinuria in patients with familial Mediterranean fever. *Nefrología* 41(6):632–639.
 84. Yücel BB, Aydog O, Nalcacioglu H, Yilmaz A. (2021) Effectiveness of Canakinumab Treatment in Colchicine Resistant Familial Mediterranean Fever Cases. *Front. Pediatr.* 9:710501.
 85. Sözeri B, Sönmez H, Karadağ Ş, Bağlan E, Öztürk K, Çakan M, Demir F, Otar Yener G, Özdel S, Aktay Ayaz N. (2021) The feasibility of withdrawing canakinumab in paediatric colchicine-resistant familial Mediterranean fever patients. *Clin Exp Rheumatol* 39 (Suppl. 132):S118–S123.
 86. Karabulut Y, Gezer HH, Duruöz MT. (2022) Canakinumab is effective in patients with familial Mediterranean fever resistant and intolerant to the colchicine and/or anakinra treatment. *Rheumatol Int* 42(1):81–86.
 87. Hosono K, Matsumoto K, Shimbo M, Tsumiyama I, Kato C. (2022) Real-World Safety and Effectiveness of Canakinumab in Patients with Tumour Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome or Hyperimmunoglobulinaemia D Syndrome: Interim Results from Post-Marketing Surveillance in Japan. *Modern Rheumatology* roac041.
 88. Marko L, Shemer A, Lidar M, Grossman C, Druyan A, Livneh A, Kivity S. (2021) Anakinra for colchicine refractory familial Mediterranean fever: a cohort of 44 patients. *Rheumatology* 60(6):2878–2883.
 89. Ugurlu S, Ergezen B, Egeli BH, Selvi O, Ozdogan H. (2021) Anakinra treatment in patients with familial Mediterranean fever: a single-centre experience. *Rheumatology (Oxford)* 60(5):2327–2332.
 90. Sargin G, Kose R, Senturk T. (2019) Anti-interleukin-1 treatment among patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine treatment. Retrospective analysis. *Sao Paulo Med J* 137(1):39–44.
 91. Pecher A-C, Igney-Oertel A, Kanz L, Henes J. (2017) Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra in patients unresponsive to colchicine. *Scand J Rheumatol* 46(5):407–409.
 92. Neven B, Marillet I, Terrada C, Ferster A, Boddart N, Couloignier V, Pinto G, Pagnier A, Bodemer C, Bodaghi B, Tardieu M, Prieur AM, Quartier P. (2010) Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 62(1):258–267.
 93. Mehr S, Allen R, Boros C, Adib N, Kakakios A, Turner PJ, Rogers M, Zurynski Y, Singh-Grewal D. (2016) Cryopyrin-associated periodic syndrome in Australian children and adults: Epidemiological, clinical and treatment characteristics. *J Paediatr Child Health* 52(9):889–895.
 94. Lepore L, Paloni G, Caorsi R, Alessio M, Rigante D, Ruperto N, Cattalini M, Tommasini A, Zulian F, Ventura A, Martini A, Gattorno M. (2010) Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. *J Pediatr* 157(2):310-315.e1.
 95. Delaleu J, Deshayes S, Rodrigues F, Savey L, Rivière E, Martin Silva N, Aouba A, Amselem S, Rabant M, Grateau G, Giurgea I, Georgin-Lavialle S. (2021) Tumor necrosis factor receptor-1 associated periodic syndrome (TRAPS) related AA amyloidosis: a national case series and systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 60(12):5775–5784.

96. Hentgen V, Vinit C, Fayand A, Georgin-Lavialle S. (2020) The Use of Interleukine-1 Inhibitors in Familial Mediterranean Fever Patients: A Narrative Review. *Front. Immunol.* 11:971.
97. Jeyaratnam J, Frenkel J. (2020) Management of Mevalonate Kinase Deficiency: A Pediatric Perspective. *Front. Immunol.* 11:1150.
98. Kacar M, Savic S, Hilst JC van der. (2020) The Efficacy, Safety and Tolerability of Canakinumab in the Treatment of Familial Mediterranean Fever: A Systematic Review of the Literature. *JIR Volume 13*:141–149.
99. Kuemmerle-Deschner JB, Gautam R, George AT, Raza S, Lomax KG, Hur P. (2020) Systematic literature review of efficacy/effectiveness and safety of current therapies for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome, hyperimmunoglobulin D syndrome and tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *RMD Open* 6(2):e001227.
100. Menon SG, Efthimiou P. (2018) Tumor necrosis factor-associated periodic syndrome in adults. *Rheumatol Int* 38(1):3–11.
101. Yin X, Tian F, Wu B, Xu T. (2022) Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022(3):CD0108.
102. Haviv R, Hashkes PJ. (2016) Canakinumab investigated for treating familial Mediterranean fever. *Expert Opinion on Biological Therapy* 16(11):1425–1434.
103. Hilst J van der, Moutschen M, Messiaen P, Lauwerys B, Vanderschueren S. (2016) Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. *BTT75*.
104. Ozgur A, Kilic E, Kilic G, Ozgocmen S. (2013) Efficacy and Safety of Biologic Treatments in Familial Mediterranean Fever. *The American Journal of the Medical Sciences* 346(2):137–141.
105. Soriano A, Verecchia E, Afeltra A, Landolfi R, Manna R. (2013) IL-1 β Biological Treatment of Familial Mediterranean Fever. *Clinic Rev Allerg Immunol* 45(1):117–130.
106. Kostjukoviits S, Kalliokoski L, Antila K, Korppi M. (2015) Treatment of hyperimmunoglobulinemia D syndrome with biologics in children: review of the literature and Finnish experience. *Eur J Pediatr* 174:707–714.
107. Tylka J, Piotrowicz J. (2009) Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska. *Kardiologia Polska* (67):1166–1169.
108. Badhiwala JH, Witiw CD, Nassiri F, Akbar MA, Jaja B, Wilson JR, Fehlings MG. (2018) Minimum Clinically Important Difference in SF-36 Scores for Use in Degenerative Cervical Myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)* 43(21):E1260–E1266.
109. Tennant KF. The FACIT Fatigue Scale (Version 4). Dostęp: <https://hign.org/consultgeri/try-this-series/facit-fatigue-scale-version-4>.

Spis tabel

Tabela 1.	Odpowiedź na leczenie w badaniu ter Haar 2013 (rejestr EUROFEVER) [1].....	9
Tabela 2.	Wyniki bezpieczeństwa w badaniu ter Haar 2013 (rejestr EUROFEVER) [1].....	10
Tabela 3.	Wyniki skuteczności KAN odnoszące się do oceny aktywności choroby, ogólnej oceny lekarza i markerów zapalnych (rejestr β -CONFIDENT) [2, 3].....	11
Tabela 4.	Wyniki oceny słuchu wzroku i MRI u pacjentów z CAPS leczonych KAN (rejestr β -CONFIDENT) [2–4].....	15
Tabela 5.	Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed.....	16
Tabela 6.	Strategia wyszukiwania w bazie Embase.....	17
Tabela 7.	Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.....	18
Tabela 8.	Wyniki wyszukiwania stron towarzystw naukowych i agencji rządowych.....	19
Tabela 9.	Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	20
Tabela 10.	Metodyka badań nRCT włączonych do analizy.....	46
Tabela 11.	Charakterystyka populacji włączonych do analizy badań nRCT.....	48
Tabela 12.	Schemat podawania interwencji w badaniach nRCT włączonych do analizy.....	55
Tabela 13.	Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniach nRCT włączonych do analizy.....	58
Tabela 14.	Charakterystyka badań RWD (typu IVA) włączonych do analizy, w których prezentowano wyniki dla KAN i ANA.....	60
Tabela 15.	Charakterystyka pacjentów uwzględnionych w badaniach RWD, w których prezentowano wyniki dla KAN i ANA.....	65
Tabela 16.	Charakterystyka badań RWD (typu IVA) uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa.....	71
Tabela 17.	Charakterystyka pacjentów uwzględnionych w badaniach RWD, które zostały włączone do analizy bezpieczeństwa.....	77
Tabela 18.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania REMITTER na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	85
Tabela 19.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CLUSTER na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	88
Tabela 20.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania CLUSTER na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration.....	91
Tabela 21.	Ocena wiarygodności badań nRCT w skali NICE.....	93
Tabela 22.	Ocena wiarygodności w skali NICE badań RWD, w których prezentowano wyniki dla KAN i ANA.....	93
Tabela 23.	Ocena wiarygodności w skali NICE badań RWD uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa.....	94
Tabela 24.	Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych.....	96
Tabela 25.	Definicje odpowiedzi na leczenie w badaniach RCT oceniających KAN lub ANA.....	98
Tabela 26.	Definicje aktywności choroby w badaniach RCT.....	98
Tabela 27.	Definicje odpowiedzi na leczenie w badaniach nRCT oceniających KAN.....	98
Tabela 28.	Definicje odpowiedzi na leczenie w badaniach RWD.....	99
Tabela 29.	Definicje aktywności choroby w badaniach RWD.....	100
Tabela 30.	Badania kliniczne w toku.....	103
Tabela 31.	Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT.....	104
Tabela 32.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration.....	105
Tabela 33.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE.....	109
Tabela 34.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	109
Tabela 35.	Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II.....	112
Tabela 36.	Formularz do charakterystyki badań RCT.....	114

Tabela 37. Formularz do charakterystyki badań nRCT – metodyka.....	116
Tabela 38. Formularz do charakterystyki badań nRCT – charakterystyka populacji.....	116
Tabela 39. Formularz do charakterystyki badań nRCT – schemat podawania interwencji.....	116
Tabela 40. Formularz do charakterystyki badań nRCT – wyjściowa charakterystyka pacjentów.....	116
Tabela 41. Formularz do charakterystyki badań RWD – metodyka.....	117
Tabela 42. Formularz do charakterystyki badań RWD – charakterystyka pacjentów i interwencja.....	117
Tabela 43. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	118
Tabela 44. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	118

Spis rysunków

Rysunek 1. Aktywność choroby w ocenie lekarza u pacjentów z CAPS leczonych KAN (rejestr β -CONFIDENT) [4].....	12
Rysunek 2. Aktywność choroby w ocenie lekarza u pacjentów z CAPS leczonych KAN raportowana w rejestrze β -CONFIDENT z podziałem na podgrupy względem wcześniejszego leczenia KAN [4].....	13
Rysunek 3. Stężenie markerów zapalnych u pacjentów z CAPS leczonych KAN (rejestr β -CONFIDENT) [4].....	14