



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Przegląd doniesień naukowych dla anakinry w leczeniu COVID-19

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.1

Data ukończenia: 08.06.2021 r.

HISTORIA ZMIAN DOKUMENTU	
WERSJA 1.0 (16.11.2020)	–
WERSJA 1.1 (08.06.2021)	<ul style="list-style-type: none"> • Dokument został uzupełniony o analizę badań odnalezionych w wyniku przeglądu aktualizacyjnego (data wyszukiwania 7.06.2021): <ul style="list-style-type: none"> – RCTs: Kyriazopoulou 2021 (SAVE-MORE), CORIMUNO-ANA-1. • Dokument został zaktualizowany o najnowszą wersję raportu EUnetHTA dot. anakinry (wersja 10.0, maj 2021 r.).

KLUCZOWE INFORMACJE

Wersja 1.1

- W ramach aktualizacji przeglądu (wersja 1.1, 08.06.2021) zidentyfikowano 2 próby kliniczne z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo anakinry w COVID-19 –SAVE-MORE oraz CORIMUNO-ANA-1.
- **W podwójnie zaślepionym badaniu SAVE-MORE, w którym 80% populacji badanej stanowili pacjenci z ciężkim przebiegiem COVID-19, stosowanie anakinry łącznie z opieką standardową wiązało się ze znamienne wyższym przeżyciem pacjentów w porównaniu do grupy pacjentów stosujących placebo z opieką standardową.**
- Wyniki badania SAVE-MORE wskazują, że stosowanie anakinry może również przynosić korzyści m.in. w zakresie skrócenia czasu hospitalizacji, skrócenia czasu pobytu na OIT, progresji do niewydolności oddechowej oraz oceny w skali WHO-CPS i SOFA. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Analizując wyniki badania SAVE-MORE należy mieć na uwadze, iż na dzień ukończenia wersji 1.1 przeglądu, wyniki dostępne były jedynie w formie publikacji typu *pre-print*.
- **Wyniki badania CORIMUNO-ANA-1 – pacjenci z łagodnym i umiarkowanym przebiegiem COVID-19 – nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanych w badaniu punktów końcowych** (tj. zgon, ocena w skali WHO-CPS (10-pkt), wypis ze szpitala, złożony punkt końcowy: wentylacja nieinwazyjna / wentylacja mechaniczna lub zgon) pomiędzy grupą pacjentów stosujących anakinrę łącznie z opieką standardową a grupą pacjentów otrzymujących wyłącznie opiekę standardową. Należy przy tym zaznaczyć, że badanie CORIMUNO-ANA-1 zostało przedwcześnie zakończone zgodnie z zaleceniami Rady ds. Monitorowania Danych i Bezpieczeństwa.

Wersja 1.0

- W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano prób klinicznych z randomizacją, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo anakinry stosowanej w COVID-19.
- W analizie uwzględniono wyniki 6 badań obserwacyjnych: 1 prospektywne – Kyriazopoulou 2020, 1 prospektywne z retrospektywną grupą kontrolną - Huet 2020 oraz 4 retrospektywne – Langer-Gould 2020, Cavalli 2020, Narain 2020, Cauchois 2020.
- W badaniu Kyriazopoulou 2020, stanowiącym próbę o największej liczebności i najwyższym poziomie wiarygodności wykazano, że wczesne wdrożenie terapii anakinrą było związane ze zmniejszeniem ryzyka ciężkiej niewydolności oddechowej, redukcją ryzyka zgonu oraz długości hospitalizacji.
- Wyniki pozostałych badań obserwacyjnych wskazują na możliwą korzyść ze stosowania anakinry w zakresie redukcji śmiertelności (Huet 2020, Langer-Gould 2020 (w analizie nieskorygowanej), Cavalli 2020), częstości przyjmowania na OIT lub zgonu (Huet 2020); konieczności inwazyjnej wentylacji mechanicznej (Huet 2020), długości pobytu oraz wypisu z OIT (Cauchois 2020).
- Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych z metaanalizą (Talaie 2020, Putman 2020) również wskazują na możliwą korzyść ze stosowania anakinry w zakresie redukcji ryzyka zgonu oraz konieczności wentylacji mechanicznej, jednak autorzy podkreślają niepewność wynikającą z dowodów niskiej jakości oraz konieczność przeprowadzenia badań z randomizacją.

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa anakinry stosowanej u pacjentów z COVID-19 (ocena w zakresie ryzyka zgonu oraz innych punktów końcowych, analizowanych w badaniach pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych).

2. METODYKA

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz informacji medycznej – PubMed, EMBASE (data wyszukiwania 02.11.2020 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd bazy publikacji typu *pre-print* – www.medrxiv.org, zawężając wyszukiwanie do okresu 01.09-02.11.2020 r. W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 (www.covid19.aotm.gov.pl). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu.

W ramach aktualizacji Przeglądu (wersja 1.1), przeprowadzono ponowne wyszukiwanie (okres 03.11.2020-07.06.2021), włączając do analizy badania z randomizacją, w ramach których oceniono efektywność kliniczną anakinry w leczeniu COVID-19.

Szczegółowe kryteria włączenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu dla anakinry.

	Kryteria włączenia i wykluczenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Anakinra
Komparator	Inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa
Punkt końcowy	Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
Rodzaj badań	<i>Wersja 1.0</i> <ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub badania eksperymentalne jednoramienne;• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną: prospective lub retrospective;• Badania obserwacyjne opisowe (<i>case studies, case series</i>) w przypadku braku dowodów naukowych o wyższym poziomie wiarygodności;• Przeglądy systematyczne z metaanalizą; Odnalezione przeglądy systematyczne zweryfikowano w zakresie rodzaju włączonych badań pierwotnych. Badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego poddano szczegółowej ekstrakcji danych. <i>Wersja 1.1</i> <ul style="list-style-type: none">• Badania z randomizacją

We współpracy z Komitetem Sterującym, nadzorującym prace nad Zaleceniami w COVID-19, zaproponowano poziomy doniesień naukowych w celu określenia stopnia wiarygodności uzyskanych wyników (Tabela 3). Zastosowano również gradację wyniku badania klinicznego przy uwzględnieniu rodzaju analizowanego punktu końcowego (klinicznie istotny/zastępczy punkt końcowy) oraz wielkości efektu (wykazanie różnic istotnych statystycznie na korzyść ramienia badanego lub kontrolnego) – Tabela 2.

Tabela 2. Istotność wyniku badania pierwotnego

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

Tabela 3. Poziomy dowodów naukowych¹

Poziom	Opis
A	<ul style="list-style-type: none"> • Wyniki >1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji), • Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs, • Wyniki ≥ 1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;
B	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
C	<ul style="list-style-type: none"> • RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
D	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, • Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, • Poprawnie zaprojektowany rejestr, • Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
E	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), • Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną
F	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
G	<ul style="list-style-type: none"> • Opis przypadku

¹ Prezentacja przyjętych poziomów wiarygodności na podstawie podejścia ACC/AHA (2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, dostęp online: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000678>

3. WYNIKI PRZEGLĄDU

W ramach przeprowadzonego przeglądu (wersja 1.0, 16.11.2020) odnaleziono następujące doniesienia naukowe dla efektywności klinicznej anakinry w COVID-19:

- 6 badań pierwotnych – obserwacyjnych:
 - 1 prospektywne – Kyriazopoulou 2020¹;
 - 1 prospektywne z retrospektywną, historyczną grupą kontrolną - Huet 2020²
 - 4 retrospektywne – Langer-Gould 2020³, Cavalli 2020⁴, Narain 2020⁵, Cauchois 2020⁶;
- 2 przeglądy systematyczne – Talaie 2020⁷, Putman 2020⁸.

W ramach wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono również raport monitorujący EUnetHTA (Project ID: RCR07), oceniający efektywność kliniczną anakinry w leczeniu COVID-19.

W wyniku aktualizacji przeglądu (wersja 1.1, 08.06.2021 r.) zidentyfikowano 2 badania z randomizacją dla efektywności klinicznej anakinry w COVID-19: Kyriazopoulou 2021 (SAVE-MORE)⁹ oraz CORIMUNO-ANA-1¹⁰.

W ramach aktualizacji przeglądu uwzględniono również najnowszą wersję raportu monitorującego EUnetHTA (Project ID: RCR 07), oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania anakinry w leczeniu COVID-19, z 15 maja 2021 roku (wersja 10.0).

3.1. Badanie pierwotne

W poniższej tabeli zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach przeglądu. Opis metodyki i wyników badań przedstawiono w tabelach zamieszczonych w aneksie dokumentu.

Tabela 4. Zestawienie włączonych badań pierwotnych dla skuteczności i profilu bezpieczeństwa anakinry w COVID-19

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Dawka	Czas leczenia			
Wersja 1.1 Przeglądu (08.06.2021)						
1.	Kyriazo-poulou 2021 (SAVE-MORE)	Anakinra (100 mg 1x1) + SoC	10 dni	placebo + SoC	Ocena w skali WHO-CPS (11-pkt), zmiany w skali WHO-CPS, zmiany w skali SOFA, czas do wypisu, czas pobytu na OIT, przeżycie, progresja do ciężkiej niewydolności oddechowej, TEAE	B
2.	CORIMUNO-ANA-1	Anakinra – dzień 1–3: 200 mg i.v. 2x1, dzień 4: 100 mg 2x1, dzień 5: 100 mg Przy braku poprawy 4 dnia rano: 400 mg/d w dniu 4–6, 200 mg/d w dniu 7 oraz 100 mg/d w dniu 8 + SoC		SoC	Ocena w skali WHO-CPS (10-pkt), wypis ze szpitala, zgon, nieinwazyjna wentylacja / mechaniczna wentylacja lub zgon, niezależność od tlenu, AEs	C
Wersja 1.0 Przeglądu (16.11.2020)						
3.	Kyriazo-poulou 2020	Anakinra (100 mg s.c. 1x1 + SoC	10 dni	SoC	Zgon, ciężka niewydolność oddechowa, zmiany w skali SOFA, długość pobytu na OIT, długość hospitalizacji, zdarzenia niepożądane	D
4.	Huet 2020	Anakinra 100 mg s.c. 2x1 72h, następnie 100 mg s.c. 1x1 przez 7 dni +SoC		SoC	Przyjęcie na OIT lub zgon, zgon, konieczność inwazyjnej wentylacji mechanicznej, podwyższony poziom aminotransferaz	E
5.	Langer-Gould 2020	Anakinra min.1 dzień stosowania dużej dawki (100 mg SQ co 6h / 12h) + SoC		Tocilizumab + SoC	Ekstubacja lub brak intubacji, dalsza intubacja	E
6.	Cavalli 2020	N=29 Anakinra w wysokiej dawce - 5 mg/kg 2x1 i.v. +SoC	Bd	SoC	Zgon, poprawa funkcji oddechowych, wypis ze szpitala, hospitalizacja (bez/z koniecznością tlenoterapii), bakteremia	E
7.	Narain 2020	Anakinra / anakinra + GKS bd	Bd	SoC / GKS / GKS+TOC / TOC	Śmiertelność wewnątrzszpitalna	E
8.	Cauchois 2020	Anakinra – 300 mg i.v. przez 5 dni, następnie 200 mg i.v. przez 2 dni i 100 mg przez 1 dzień		SoC	Zgon, wynik w skali NEWS, czas bez tlenoterapii (<3 l/min), czas bez przebywania na OIT, wypis z OIT, konieczność inwazyjnej wentylacji mechanicznej, HFNO lub CPAP, czas bez inwazyjnej wentylacji mechanicznej, intubacja	E

bd – brak danych; CPAP - *Continuous Positive Airway Pressure*; GKS – glikokortykosteroidy; HFNO – *high-flow nasal oxygen*; s.c. – podanie podskórne; SoC – opieka standardowa; TOC – tocilizumab; WHO-CPS – *World Health Organization ordinal Clinical Progression Scale*; TEAE – *treatment-emergent adverse events*; SOFA – *sequential organ failure assessment*; OIT – oddział intensywnej terapii

3.1.1. Badania z randomizacją

W ramach aktualizacji przeglądu (wersja 1.1, 8.06.2021) zidentyfikowana 2 badania eksperymentalne z randomizacją: Kyriazopoulou 2021 (SAVE-MORE) oraz CORIMUNO-ANA-1.

Do podwójnie zaślepionego, wieloośrodkowego badania 3 fazy SAVE-MORE włączono 594 pacjentów **z umiarkowanym do ciężkiego przebiegu COVID-19 (ok. 80% pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc)**. W badaniu SAVE-MORE porównano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa anakinry w dawce 100 mg (przez 10 dni) jako terapii dodanej do opieki standardowej względem placebo z opieką standardową. W ramach SoC stosowano przede wszystkim remdesiwir (70%) i heparyny drobnocząsteczkowe (>90%), natomiast ponad 80% pacjentów stosowało deksametazon na początku badania.

W badaniu SAVE-MORE zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść anakinry w zakresie:

- **przeżycia (HR=0,45, 95%CI: 0,21; 0,98; 3,2 vs 6,9%, RR=0,47 (95%CI: 0,22; 0,99), NNT=28);**
- progresji do niewydolności oddechowej (HR=0,62, 95%CI: 0,45; 0,87);
- skrócenia czasu hospitalizacji (11 vs 12 dni, HR=1,22, 95%CI: 1,02; 1,47);
- skrócenia czasu pobytu na OIT (10 vs 14 dni, HR=2,33, 95%CI: 1,11; 4,92);
- oceny ogólnej w skali WHO-CPS (OR=0,36, 95%CI: 0,26; 0,49) oraz zmian (spadku) punktacji w skali WHO-CPS (dzień 28: 4 vs 3, OR=0,40, 95%CI: 0,29; 0,55);
- kategorii 1 tj. całkowite wyzdrowienie z negatywnym wynikiem PCR (50,4 vs 26,5%, RR=1,90, (95%CI: 1,47; 2,46), NNT=5), kategorii 2 tj. brak objawów przy dodatnim wyniku PCR (9,9 vs 3,2%, RR=1,90 (95%CI: 1,47; 2,46), NNT=15) i kategorii 6 tj. hospitalizacja z tlenem do nosa/maski (2 vs 5,3%, RR=0,37 (95%CI: 0,15; 0,93), NNT=31);
- zmian (spadku) punktacji w skali SOFA (dzień 7: 1 vs 0, OR=0,63, 95%CI: 0,46; 0,86).

W badaniu nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Analizując wyniki badania SAVE-MORE należy mieć na uwadze, iż na dzień ukończenia wersji 1.1 Przeglądu, wyniki dostępne były jedynie w formie publikacji typu *pre-print*.

W wieloośrodkowym, otwartym badaniu 2 fazy CORIMUNO-ANA-1 kryteria włączenia spełniali pacjenci **z łagodnym do umiarkowanego przebiegiem COVID-19**. Do badania zakwalifikowano 114 pacjentów, z czego 59 przydzielono do grupy stosującej anakinrę w skojarzeniu z opieką standardową, natomiast 55 pacjentów – do grupy otrzymującej wyłącznie opiekę standardową. W ramach SoC stosowano przede wszystkim antykoagulanty (90%) i antybiotyki (ok. 88%), jak również glikokortykosteroidy (ok. 50%).

W badaniu CORIMUNO-ANA-1 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanych punktów końcowych tj. zgonów, oceny w skali WHO-CPS (10-pkt), wypisu ze szpitala, złożonego punktu końcowego (nieinwazyjna wentylacja / mechaniczna wentylacja lub zgon) czy zdarzeń niepożądanych.

Należy zaznaczyć, że badanie CORIMUNO-ANA-1 zostało przedwcześnie zatrzymane zgodnie z zaleceniami rady ds. monitorowania danych i bezpieczeństwa. Do głównych ograniczeń badania CORIMUNO-ANA-1 należy ponadto brak zaślepienia oraz mała liczebność próby.

3.1.2. Badania obserwacyjne (wersja 1.0 Przeglądu)

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 badania obserwacyjne porównujące skuteczność anakinry do opieki standardowej (Kyriazopoulou 2020, Huet 2020, Cavalli 2020, Cauchois 2020). W jednym badaniu retrospektywnym (Langer-Gould 2020) komparatorem był tocilizumab i opieka standardowa, natomiast w badaniu retrospektywnym (Narain 2020) porównywano kilka interwencji – anakinrę w monoterapii oraz anakinrę + GKS porównywano z GKS lub tocilizumabem w monoterapii lub łącznie oraz opieką standardową. Najwyższym poziomem wiarygodności spośród włączonych prób klinicznych charakteryzowało się badanie Kyriazopoulou 2020, mające jako jedyne charakter prospektywny, ze względnie dużą liczebnością populacji w ramieniu badanym (130 pacjentów).

Istotne różnice na korzyść anakinry względem grupy kontrolnej (SoC / TOC / TOC+GKS / GKS) odnotowano dla:

- częstości występowania zgonów:
 - 15 (11,5%) vs. 29 (22,3%); HR=0,49 (95% CI: 0,25; 0,97); OR=0,45 (95% CI: 0,23; 0,90)- Kyriazopoulou 2020,
 - 7 (13,5%) vs. 19 (43,2%); HR=0,30 (95% CI: 0,12; 0,71) - Huet 2020;
 - 9 (22%) vs. 24 (46,2%); OR=0,33 (95% CI: 0,13; 0,82) - Langer-Gould 2020 (analiza nieskorygowana);
 - 3 (10%) vs. 7 (44%); OR=0,20 (95% CI: 0,03; 0,7) – Cavalli 2020;
- częstości przyjmowania na OIT lub zgonu - 13 (25%) vs. 32 (75%); *adjusted* HR=0,22 (95% CI: 0,10; 0,49) - Huet 2020;
- występowania ciężkiej niewydolności oddechowej - 29 (22,3%) vs. 77 (59,7%) - HR=0,30 (95% CI: 0,20; 0,46); OR=0,19 (95% CI: 0,12; 0,34) - Kyriazopoulou 2020;
- konieczności inwazyjnej wentylacji mechanicznej – 6 (11,5%) vs. 17 (38,6%); HR=0,22 (95% CI: 0,09; 0,56) - Huet 2020;
- długości pobytu na OIT - HR=1,91 (95% CI: 1,17; 3,14) - Kyriazopoulou 2020;
- wypisu z OIT – 12 (100%) vs. 4 (40%); OR=36 (95% CI: 1,67; 779) - Cauchois 2020;
- długości hospitalizacji – 13 vs. 15 dni; HR=1,54 (95% CI: 1,19; 2,00) - Kyriazopoulou 2020;
- zmian w skali oceny niewydolności narządów (SOFA) - 0 (IQR: -1; 6) vs. -2 (IQR: -1; 0); p<0,004 - Kyriazopoulou 2020;
- zmian w wyniku w skali NEWS – 4,5 vs. 8; p<0,01 - Cauchois 2020.

Istotne różnice na niekorzyść anakinry odnotowano w badaniu Kyriazopoulou 2020 w przypadku częstości występowania minimum 1 zdarzenia niepożądanego w dowolnym stopniu ciężkości (63 (60,6%) vs. 32 (29,4%); OR=0,27 (95%CI: 0,15; 0,48)). W badaniu Narain 2020 odnotowano natomiast, że stosowanie glikokortykosteroidów z tocilizumabem może wiązać się z istotnie niższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną w porównaniu ze stosowaniem GKS + anakinry (HR=0,61 (95% CI: 0,39; 0,96)).

Rozpatrując wyniki odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań, należy wziąć pod uwagę fakt, że charakteryzują się one niską jakością. Nie odnaleziono prób klinicznych z randomizacją, a dostępne badania obserwacyjne charakteryzowały się licznymi ograniczeniami:

- niska liczebność populacji (Huet 2020, Langer-Gould 2020, Cavalli 2020, Cauchois 2020);
- różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów w porównywanych ramionach (Huet 2020, Kyriazopoulou 2020, Langer-Gould 2020, Narain 2020);
- historyczna grupa kontrolna (Huet 2020, Langer-Gould 2020, Cavalli 2020);
- brak informacji dotyczących dawek i schematów dawkowania; niesprecyzowanie terapii wchodzących w skład opieki standardowej (Kyriazopoulou 2020, Langer-Gould 2020, Narain 2020, Cauchois 2020);
- rodzaj publikacji – *pre-print* (Kyriazopoulou 2020, Narain 2020);
- równoczesne z anakinrą stosowanie innych terapii (Kyriazopoulou 2020, Langer-Gould 2020, Cavalli 2020);
- brak danych dla zdarzeń (Narain 2020);
- nierównomierny rozkład populacji w poszczególnych ramionach badania (Narain 2020);
- przerwanie leczenia anakinrą w niskich dawkach (Cavalli 2020).

Ponadto, należy zwrócić uwagę, że anakinra była stosowana w różnych dawkach, występowały także różnice w zakresie drogi podania, co uniemożliwia określenie optymalnego schematu dawkowania u pacjentów z COVID-19.

3.1.3. Podsumowanie wyników badań pierwotnych

W poniższych tabelach zestawiono wyniki badań pierwotnych w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo przeprowadzono porównanie wyników badań pierwotnych w zakresie ryzyka zgonu wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych.

Tabela 5. Wyniki badań eksperymentalnych z randomizacją

L.p.	Autor badania, rok	Poziom wiarygodności	Ramię badane N	Ramię kontrolne N	Zgon	Progresja do niewydolności oddechowej	Długość pobytu na OIT	Długość hospitalizacji	Całkowite wyzdrowienie	WHO-CPS score	SOFA score	nie-ciężkie AE	ciężkie AE
1.	Kyriazopoulou 2021 (SAVE-MORE)	B	405	189	3,2 vs 6,9% ^RR=0,47 (95%CI: 0,22; 0,99), NNT=28 HR=0,45 (95%CI: 0,21; 0,98)	HR=0,62 (95%CI: 0,45; 0,87)	10 vs 14 dni HR=2,33 (95%CI: 1,11; 4,92)	11 vs 12 dni HR=1,22 (95%CI: 1,02; 1,47)	kategoria 1* 50,4 vs 26,5% ^RR=1,90 (95%CI: 1,47; 2,46)	OR=0,36 (95%CI: 0,26; 0,49) mediana spadku w dniu 14.: 3 vs 2 OR=0,63 (95%CI: 0,46; 0,85) w dniu 28: 4 vs 3 OR=0,40 (95%CI: 0,29; 0,55)	mediana spadku w dniu 7: 1 vs 0 OR=0,63 (95%CI: 0,46; 0,86)		
2.	CORIMUNO-ANA-1	C	59	55				wypis ze szpitala		mediana punktacji w dniu 14.			

*5 - Hospitalized no need for oxygen; 6 - Hospitalized with nasal/mask oxygen; 7 - Need for HFO or NIV; 8 - Mechanical ventilation with P/F >150; 9 - Mechanical ventilation with P/F <150 or vasopressors; 10 - Mechanical ventilation with P/F <150 and vasopressors or hemodialysis or ECMO;

^obliczenie własne Agencji

Tabela 6. Wyniki badań obserwacyjnych włączonych do Przeglądu w wersji 1.0 (16.11.2020)

L.p.	Autor badania, rok	Poziom wiarygodności	Ramię badane N	Ramię kontrolne N	Zgon	Konieczność IWM	Długość pobytu na OIT	Wypis ze szpitala	Długość hospitalizacji	Poprawa stanu	Niewydolność oddechowa	AEs	SAEs
Anakinra vs SoC													
3.	Kyriazopoulou 2020	D	130	130	14 dzień: OR=0,35 (95%CI: 0,13; 0,91) 30 dzień: HR=0,49 (95%CI: 0,25; 0,97)		HR=1,91 (95%CI: 1,17; 3,14)		13 vs 15 dni HR=1,54 (95%CI: 1,19; 2,00)	Zmiany w skali SOFA: p< 0,05	HR=0,30 (95%CI: 0,20; 0,46)	OR=0,27 (95%CI: 0,15; 0,48)	
4.	Huet 2020	E	52	44	HR=0,30 (95%CI: 0,12; 0,71)	HR=0,22 (95%CI: 0,09; 0,56)							
5.	Cavalli 2020	E	29	7	^OR=0,20 (95%CI: 0,03; 0,7)					Poprawa funkcji oddechowych			
6.	Narain 2020	E	37	1 505									

L.p.	Autor badania, rok	Poziom wiarygodności	Ramię badane N	Ramię kontrolne N	Zgon	Konieczność IWM	Długość pobytu na OIT	Wypis ze szpitala	Długość hospitalizacji	Poprawa stanu	Niewydolność oddechowa	AEs	SAEs
Anakinra vs SoC													
7.	Cauchois 2020	E	12	10				Wypis z OIT: ^OR=36 (95%CI: 1,67; 779)			Wynik w skali NEWS p<0,01		
Anakinra vs tocilizumab													
8.	Langer-Gould 2020	E	41	52	*PS-aHR=0,46 (95%CI: 0,18; 1,20)						Ekstubacja/ brak intubacji; Dalsza intubacja		
9.	Narain 2020	E	37	60	^OR=0,33 (95%CI: 0,13; 0,82)								
Anakinra + glikokortykosteroidy vs tocilizumab + glikokortykosteroidy													
10.	Narain 2020	E	468	304	HR=0,61 (95%CI: 0,39; 0,96)								
Anakinra + glikokortykosteroidy vs glikokortykosteroidy													
11.	Narain 2020	E	468	724									
Anakinra vs glikokortykosteroidy													
12.	Narain 2020	E	37	724									

IWM – inwazyjna wentylacja mechaniczna

* propensity score adjusted hazards ratio – dostosowanie wg ciężkości stanu; ^obliczenie własne Agencji

Analiza skuteczności w zakresie redukcji ryzyka zgonu

Tabela 7. Podsumowanie danych dla skuteczności anakinry w zakresie redukcji ryzyka zgonu – RCTs

Badanie	Ramię badane, n/N	Ramię kontrolne, n/N	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności
SAVE-MORE	13/405	13/189	\wedge RR=0.47 (0.22; 0.99) HR=0.45 (0.21; 0.98)	B
CORIMUNO-ANA-1	13/59	13/55	\wedge RR=0.93 (0.47; 1.83) adjHR=0,77 (0,33; 1,77)#	C

\wedge obliczenia własne Agencji; #adjusted for age and centre

Rysunek 1. Wyniki RCTs wyrażone ryzykiem względnym (RR)

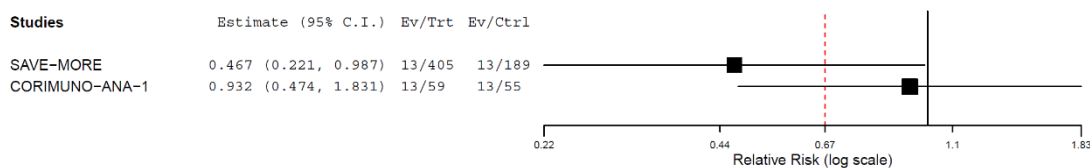
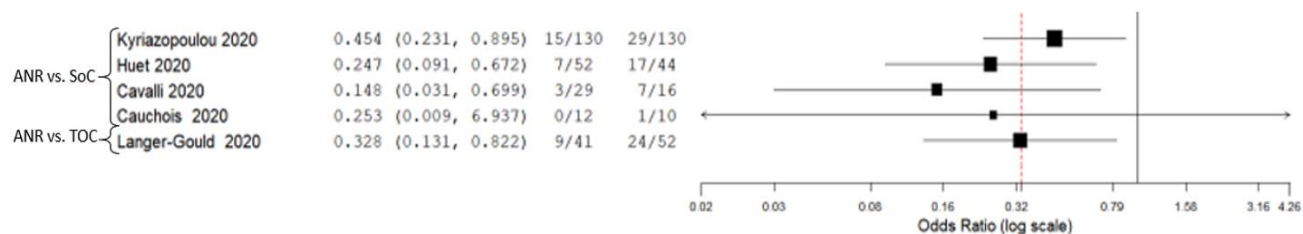


Tabela 8. Podsumowanie danych dla skuteczności anakinry w zakresie redukcji ryzyka zgonu – badania obserwacyjne (wersja 1.0 Przeglądu)

Badanie	Ramię badane, n/N	Ramię kontrolne, n/N	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności
Anakinra vs SoC				
Kyriazopoulou 2020	15/130	29/130	HR=0,49 (0,25; 0,97) OR=0,45 (0,23; 0,90)	D
Huet 2020	7/52	17/44	HR=0,30 (0,12; 0,71) OR= 0,25 (0,09; 0,67) \wedge	E
Cavalli 2020	3/29	7/16	OR=0,15 (0,03; 0,7) \wedge	E
Cauchois 2020	0	1/10	OR=0,25 (0,01; 6,94) \wedge	E
Anakinra vs tocilizumab				
Langer-Gould 2020	9/41	24/52	*PS-aHR=0,46 (0,18; 1,20)	E
			OR=0,33 (0,13; 0,82) \wedge	

\wedge obliczenia własne Agencji; * propensity score adjusted hazards ratio – dostosowanie wg ciężkości stanu

Rysunek 2. Wyniki badań obserwacyjnych wyrażone ilorazem szans (OR)



3.2. Wyniki badań wtórnych

Opis badań wtórnych włączonych do wersji 1.0 Przeglądu (16.11.2020) zamieszczono w aneksie.

Raport EUnetHTA

Dokument EUnetHTA [11] stanowi raport monitorujący, oceniający efektywność kliniczną anakinry w leczeniu COVID-19. W ramach raportu przeanalizowano doniesienia z baz Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, a także medRxiv oraz bioRxiv. W ramach analizy (na dzień 15.05.2021) odnaleziono 1 badanie kliniczne z randomizacją (CORIMUNO-ANA-1).

4. WNIOSKI

W ramach aktualizacji Przeglądu (wersja 1.1, 08.06.2021) zidentyfikowano dwie próby kliniczne z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo anakinry stosowanej w COVID-19.

W podwójnie zaślepionym badaniu SAVE-MORE, w którym 80% populacji badanej stanowili pacjenci z ciężkim przebiegiem COVID-19, stosowanie anakinry łącznie z opieką standardową wiązało się ze znamienym wyższym przeżyciem pacjentów w porównaniu do grupy pacjentów stosujących placebo z opieką standardową. Wyniki badania wskazują, że stosowanie anakinry może przynosić również korzyści m.in. w zakresie długości hospitalizacji, czasu pobytu na OIT, progresji do niewydolności oddechowej oraz oceny w skali WHO-CPS i SOFA. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Analizując wyniki badania SAVE-MORE należy mieć na uwadze, iż na dzień ukończenia wersji 1.1 Przeglądu, wyniki dostępne były jedynie w formie publikacji typu *pre-print*.

Wyniki otwartego badania z randomizacją CORIMUNO-ANA-1, przeprowadzonego z udziałem pacjentów z łagodnym i umiarkowanym przebiegiem COVID-19, nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanych punktów końcowych (tj. zgon, ocena w skali WHO-CPS (10-pkt), wypis ze szpitala, złożony punkt końcowy: wentylacja nieinwazyjna / wentylacja mechaniczna lub zgon) pomiędzy grupą pacjentów stosujących anakinrę łącznie z opieką standardową a grupą pacjentów otrzymujących wyłącznie opiekę standardową. Należy przy tym zaznaczyć, że badanie CORIMUNO-ANA-1 zostało przedwcześnie zatrzymane zgodnie z zaleceniami rady ds. monitorowania danych i bezpieczeństwa.

Włączone do wersji 1.0 Przeglądu (16.11.2020) badania obserwacyjne charakteryzują się niską jakością (w większości retrospektywne próby obejmujące niewielkie, zróżnicowane grupy pacjentów). Spośród włączonych do analizy badań obserwacyjnych, najwyższą wiarygodnością cechuje się prospektywne badanie obserwacyjne Kyriazopoulou 2020, którego wyniki wskazują na możliwe korzyści ze stosowania anakinry, jako terapii dodanej do opieki standardowej względem opieki standardowej, w szczególności w zakresie zgonu oraz stanu klinicznego. Należy przy tym jednak wskazać, iż w badaniu wykazano również znamienne statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących anakinrę, co niewątpliwie powinno stać się przedmiotem analizy kolejnych, wyższej jakości badań.

Analizując badania obserwacyjne włączone do przeglądu, należy mieć na uwadze liczne ograniczenia, mogące w istotny sposób wpłynąć na wyniki, m.in. różnice w wyjściowej charakterystyce populacji, często na niekorzyść grupy kontrolnej, niską liczebność prób, brak raportowania zdarzeń, niesprecyzowanie dawek poszczególnych interwencji, schematów dawkowania oraz innych terapii podawanych m.in. w ramach opieki standardowej. Ponadto, należy zwrócić uwagę, że anakinra była stosowana w różnych dawkach, występowały także różnice w drodze podania, co uniemożliwia określenie optymalnego schematu dawkowania u pacjentów z COVID-19.

ANEKS

Tabela 9. Opis metodyki i wyników badania Kyriazopoulou 2021

Kyriazopoulou 2021 (SAVE-MORE)					
Early Anakinra Treatment for COVID-19 Guided by Urokinase Plasminogen Receptor (NCT04680949, medRxiv, 18.05.2021)					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
Randomized, double-blind, phase 3, multi-center (Greece, Italy) Randomization 2:1 Duration of the study: 12/2020-03/2021	N= 594 Hospitalized patients with moderate and severe COVID-19. <u>Inclusion criteria:</u> adults; molecular diagnosis of infection by SARS-CoV-2; involvement of the lower respiratory tract as confirmed by chest CT or X-ray; need for hospitalization; plasma suPAR \geq 6 ng/ml <u>Exclusion criteria:</u> ratio or partial oxygen pressure to fraction of inspired oxygen less than 150; need of non-invasive ventilation (CPAP or BPAP) or mechanical ventilation; neutropenia; stage IV malignancy; end-stage renal disease; severe hepatic failure; immunodeficiencies; chronic intake of corticosteroids and biological anti-cytokine drugs.	Ni=405 anakinra 100 mg (once daily for 10 days)	Nc=189 placebo	– Unknown effect of treatment used as standard care; – pre-print	
	SoC (regular monitoring of physical signs, oximetry and anti-coagulation; patients with severe disease: 6 mg/ daily dexamethasone i.v. for 10 days; remdesivir treatment was left at the discretion of the attending physicians; other biologicals targeting cytokines and kinase inhibitors were not allowed)				
	Mean age (SD) – yr		62.0 (11.4)		61.5 (11.3)
	Male sex – %		58.3		57.1
	Days to start of study drug, median (Q1-Q3)	From symptom onset	9 (7-12)		9 (7-11)
		From hospital admission	2 (2-3)		2 (2-3)
	WHO classification for COVID-19 – n (%)	Moderate pneumonia	82 (20.2)		27 (14.3)
		Severe pneumonia	323 (79.8)		162 (85.7)
	CRP, mg/l		50.2 (25.2-100.2)		51.4 (25.2-98.5)
	IL-6, pg/ml		15.5 (6.7-39.3)		20.1 (7.4-45.0)
	Comorbidities – n (%)	Type 2 - diabetes mellitus	66 (16.3)		28 (14.8)
		Coronary heart disease	28 (6.9)		13 (6.9)
		Chronic obstructive pulmonary disease	15 (3.7)		9 (4.8)
	Co-administered medications – n (%)	Remdesivir	294 (72.6)		133 (70.4)
		DEX at enrolment	326 (80.5)		160 (84.7)
		DEX over follow-up due to progression to severe disease	16 (4.4)		8 (4.2)
		LMWH	385 (95.1)		175 (92.6)
β -lactamases		23 (5.7)	10 (5.3)		
Piperacillin/tazobactam		64 (15.8)	36 (19)		
Ceftriaxone		155 (38.3)	85 (45)		
Ceftaroline		75 (18.5)	32 (16.9)		
Respiratory fluoroquinolone		53 (13.1)	24 (12.7)		
Azithromycin		76 (18.8)	35 (18.5)		
Any glycopeptide		24 (5.9)	19 (10.1)		
Linezolid	45 (11.1)	22 (11.6)			

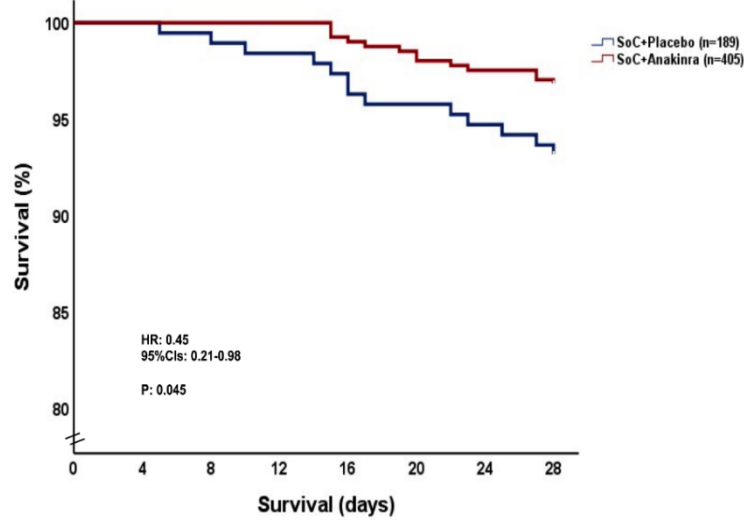
Results

Kyriazopoulou 2021 (SAVE-MORE)

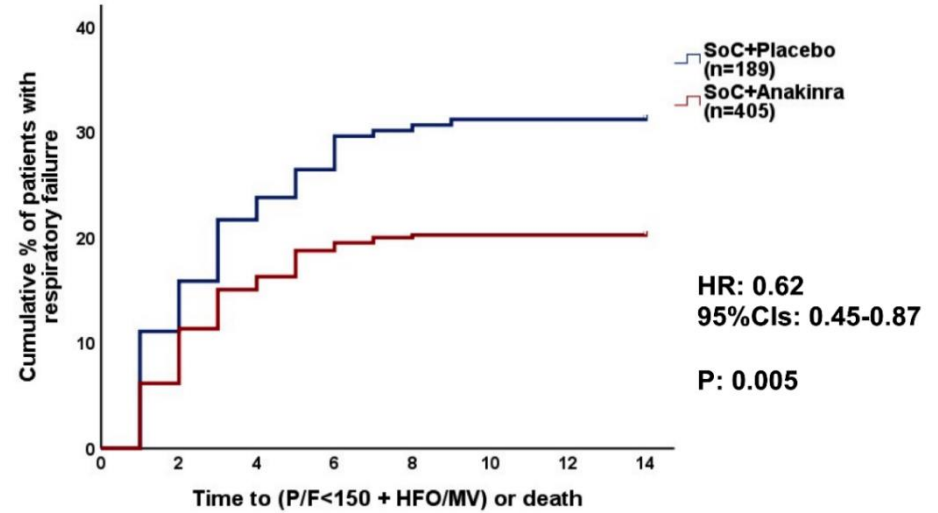
Kyriazopoulou 2021 (SAVE-MORE)						
Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences		
event	follow-up period			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter NNT/NNH (95%CI)	
WHO-CPS – n/N(%) (primary endpoint)	Overall	ND	ND	OR=0.36 (0.26; 0.49)	-	
	1. Fully recovered PCR(-)	204/405 (50.4)	50/189 (26.5)	[^] RR=1.90 (1.47; 2.46)	5 (3; 7)	
	2. Asymptomatic PCR (+)	40/405 (9.9)	6/189 (3.2)	[^] RR=3.11 (1.34; 7.21)	15 (10; 35)	
	3. Symptomatic independent	93/405 (23)	74/189 (39.2)	[^] RR=0.59 (0.46; 0.75)	7 (4; 13)	
	4. Symptomatic assistance needed	25/405 (6.2)	21/189 (11.1)	[^] RR=0.56 (0.32; 0.97)	21 (10; 294)	
	5. Hospitalized no need for oxygen	9/405 (2.2)	3/189 (1.6)	[^] RR=1.40(0.38; 5.11)	-	
	6. Hospitalized with nasal/mask oxygen	8/405 (2.0)	10/189 (5.3)	[^] RR=0.37 (0.15; 0.93)	31 (16; 272)	
	7. Need for HFO or NIV	1/405 (0.2)	1/189 (0.5)	[^] RR=0.47 (0.03; 7.42)	-	
	8. Mechanical ventilation with P/F >150	1/405 (0.2)	1/189 (0.5)	[^] RR=0.47 (0.03; 7.42)	-	
	9. Mechanical ventilation with P/F <150 or vasopressors	5/405 (1.2)	4/189 (2.1)	[^] RR=0.58 (0.16; 2.15)	-	
	10. Mechanical ventilation with P/F <150 and vasopressors or hemodialysis or ECMO	6/405 (1.5)	6/189 (3.2)	[^] RR=0.47 (0.15; 1.43)	-	
	11. Death	13/405 (3.2)	13/189 (6.9)	[^] RR=0.47 (0.22; 0.99) HR=0.45 (0.21; 0.98)	28 (14; 674)	
Absolute decrease of WHO-CPS, median (IQR)		4 (2.0)	3 (2.5)	OR=0.40 (0.29; 0.55)	-	
Absolute decrease of WHO-CPS, median (IQR)		14 days	3 (2.0)	2 (3.0)	OR=0.63 (0.46; 0.85)	-
Absolute decrease of SOFA score, median (IQR)		7 days	1 (2)	0 (1)	OR=0.63 (0.46; 0.86)	-
Median (IQR) time to hospital discharge, days		NA	11 (7.8)	12 (8.5)	HR=1.22 (1.02; 1.47)	-
Median (IQ) time of ICU stay, days*		NA	10 (21)	14 (22)	HR=2.33 (1.11; 4.92)	-
At least one serious TEAE – n/N (%)		28 days	68/405 (16.5)	41/189 (21.2)	[^] RR=0.77 (0.55; 1.1)	-
At least one non-serious TEAE – n/N (%)		28 days	352/405 (87.8)	170/189 (90.4)	[^] RR=0.97 (0.91; 1.03)	-

Kyriazopoulou 2021 (SAVE-MORE)

Survival analysis of enrolled patients



Time to progression into severe respiratory failure



Author's conclusion: Early start of anakinra treatment guided by suPAR provides 2.78 times better improvement of overall clinical status in moderate and severe COVID-19 pneumonia.

CT – computed tomography; DEX – Dexamethasone; ECMO – extra corporeal membrane oxygenation; HFO – high-flow oxygen; ICU – Intensive care unit; LMWH – Low molecular weight heparin; NIV – non-invasive ventilation; P/F – respiratory ratio; WHO-CPS – World Health Organization ordinal Clinical Progression Scale; TEAE – treatment-emergent adverse events; SOFA – sequential organ failure assessment
*only for patients admitted in the ICU; ^Agency's own calculations

Tabela 10. Opis metodyki i wyników badania CORIMUNO-19 2021

The CORIMUNO-19 Collaborative group 2021 (CORIMUNO-ANA-1)					
Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial (Lancet Respir Med 2021, 22.01.2021)					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
<p>Multicentre, open-label, phase 2, Bayesian randomised clinical trial (France)</p> <p>Randomisation 1:1</p> <p>Duration of the study: 8 – 26.04.2020</p>	<p>N=114 patients</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> Patients were eligible for inclusion in the CORIMUNO-19 cohort if they had confirmed SARS-CoV-2 infection (positive on real-time RT-PCR or chest CT scan typical of COVID-19 pneumonia, or both) with mild-to-moderate, severe, or critical pneumonia (ie, receiving oxygen at a flow of >3 L/min via mask or nasal cannula and a score of ≥5 points on the WHO Clinical Progression Scale [WHO-CPS] 10-point ordinal scale, which is described in the appendix 2 [pp 12–13]). Patients from the CORIMUNO-19 cohort were eligible for the CORIMUNO-ANA-1 trial if they had a C-reactive protein serum concentration of more than 25 mg/L not requiring admission to the hospital intensive care unit at the time of admission, and mild-to-moderate COVID-19 pneumonia with a WHO-CPS score of 5 points, receiving at least 3 L/min of oxygen but without ventilation assistance (eg, high-flow oxygen, non-invasive ventilation, or mechanical ventilation).</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> known hypersensitivity to anakinra or any of its excipients, pregnancy, current documented bacterial infection, an absolute neutrophil count of 1.0×10^9 per L or less, a platelet concentration of less than 50 G/L, serum aspartate aminotransferase or serum alanine aminotransferase of more than five times the upper limit of normal, or severe renal insufficiency defined by an estimated glomerular filtration rate of less than 30 mL/min.</p>	<p>Ni=59</p> <p>Anakinra - 200 mg i.v. 2x1 (total 400 mg) on days 1–3, then at 100 mg 2x1 (total 200 mg) on day 4, and 100 mg once on day 5. If no improvement was seen on the morning of day 4¹, 3 of treatment at 400 mg per day were done on days 4–6, followed by a decrease to 200 mg per day on day 7 and 100 mg per day on day 8, and no treatment thereafter.</p> <p>Median dose of anakinra by perfusion was 180 mg (IQR 167–186), 55 (93%) patients received ≥5 perfusions, and the median cumulative dose of anakinra was 1900 mg (1500–2700) + SoC</p> <p>SoC (antibiotic drugs, antiviral drugs, corticosteroids, vasopressor support, anticoagulants) was provided at the discretion of the site clinicians.</p>	<p>Nk=55</p> <p>SoC</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Small sample size; – Usual care could differ among centres and over time, especially regarding corticosteroid use; – Since arterial blood gas measurements were not done, authors cannot provide an accurate measure of the ratio of partial pressure of oxygen to fractional concentration of oxygen in inspired air; – Narrow segment of the COVID-19 patient population was tested (patients with a WHO-CPS score of exactly 5 points and requiring at least 3 L/min of oxygen without any ventilatory support regardless of inflammatory status), and thus our results are not generalisable to the whole COVID-19 population; – The study was stopped early following the recommendation of the data and safety monitoring board. 	
	Median age (IQR) – yr	67,0 (55,5; 74,3)	64,9 (59,5; 78,3)		
	Male sex (%)	73	67		
	Coexisting conditions (%)	Chronic cardiac disease	37		25
		Diabetes	32		27
		Chronic kidney disease or dialysis	8		5
		Asthma	8		5
		Chronic pulmonary disease	10		5
		Active malignant neoplasm	8		11
	Concomitant treatment (%)	Anticoagulants	90		89
		Azythromycin	36		47
		Hydroxychloroquine	5		16
		Antibiotics	88		87
Antiviral drugs		3	7		
Lopinavir-rytonavir or lopinavir		3	7		
Tocilizumab		2	0		
Glucocorticosteroids		51	53		
Dexamethasone	10	7			

The CORIMUNO-19 Collaborative group 2021 (CORIMUNO-ANA-1)

The CORIMUNO-19 Collaborative group 2021 (CORIMUNO-ANA-1)					
		Prednisone / prednisolone	19	24	
		Methylprednisolone	24	18	
		Hydrocortisone	8	11	
		Other	7	2	
Results					
Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences	
event	follow-up period			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
WHO-CPS score of >5 points, n/N (%)	4 days	21/59 (36)	21/55 (38)	OR=0,90 (0,47; 1,73)##	-
Non-invasive ventilation, mechanical ventilation or death, n/N (%)	14 days	28/59 (47)	28/55 (51)	adjHR=0,97 (0,62; 1,52)#	-
Mortality, n/N (%)	day 14	9/59 (15)	13/55 (24)	adjHR=0,56 (0,23; 1,39)#	-
	day 28	13/59 (22)	13/55 (24)	adjHR=0,77 (0,33; 1,77)#	-
	day 90	16/59 (27)	15/55 (27)	adjHR=0,97 (0,46; 2,04)#	-
WHO-CPS score (10-point scale), median (IQR)	day 4	5 (5-6)	5 (5-6)	OR=0,80 (0,38; 1,68)##	-
	day 7	5 (5-7)**	5 (5-7)*	OR=0,69 (0,33; 1,43)##	-
	day 14	5 (2-8)***	5 (3-8)*	OR=0,70 (0,35; 1,38)##	-
	day 2 – 14 (longitudinal analysis)	-	-	OR=0,92 (0,32; 2,65)##	-
Discharge, n/N (%)	28 days	34/59 (58)	34/55 (62)	adjHR=0,61 (0,56; 1,48)#	-
Independent from oxygen, n/N (%)		37/59 (63)	38/55 (69)	adjHR=1,01 (0,64; 1,61)#	-
Adverse events, n/N (%)	nd	29/59 (49)	23/55 (43)	RR=0,96 (0,65; 1,41)^	-
Serious adverse events, n/N (%)		27//59 (46)	21/55 (38)	RR=1,18 (0,79; 1,76)^	-

Authors' conclusion: Anakinra did not improve outcomes in patients with mild-to-moderate COVID-19 pneumonia. Further studies are needed to assess the efficacy of anakinra in other selected groups of patients with more severe COVID-19.

¹ improvement was determined as a reduction in requirement of oxygen of more than 50%, but the decision was left to the treating physician; #adjusted for age and centre; *n=53 with available data; ** n=54 with available data; *** n=56 with available data; ^Agency's own calculations
adjHR – adjusted hazard ratio; nd – no data; WHO-CPS – World Health Organization ordinal Clinical Progression Scale

Tabela 11. Opis metodyki i wyników badania Kyriazopoulou 2020

Kyriazopoulou 2020					
Anakinra To Prevent Respiratory Failure In COVID-19 (medRxiv, 29.10.2020)					
Metodyka	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, <i>open-label</i>, wieloośrodkowe (Grecja)</p> <p>Okres włączenia pacjentów do badania; 16.04-12.09.2020</p> <p>Do pacjentów przyjmujących anakinrę dopasowano grupę kontrolną przy użyciu <i>propensity score matching</i> z uwzględnieniem chorób współistniejących, stanu przy przyjęciu do szpitala, oraz opieki standardowej</p>	<p>N=260 Hospitalizowani pacjenci z zapaleniem płuc wywołanym SARS-CoV-2</p> <p>Kryteria włączenia: potwierdzony za pomocą RT-PCR COVID-19, suPAR* ≥ 6 $\mu\text{g/l}$ w osoczu, wyniki badań radiologicznych potwierdzające infekcję dolnych dróg oddechowych</p> <p>Kryteria wykluczenia: zmiany nowotworowe IV stopnia, PaO₂/FiO₂<150 mmHg, konieczność wentylacji mechanicznej lub nieinwazyjnej, jakiegokolwiek pierwotny niedobór odporności, neutropenia (neutrofile <1500/mm³), przyjmowanie GKS w dawce dobowej $\geq 0,4$ mg/kg prednizonu lub ekwiwalentu przez ostatnie 15 dni, jakiegokolwiek leczenie lekami antycytokinowymi w ciągu ostatniego miesiąca, ciąża, laktacja.</p>		<p>Ni=130</p> <p>Anakinra – 100 mg s.c. 1x1, 10 dni + opieka standardowa</p>	<p>Nk=130</p> <p>Opieka standardowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Równocześnie z anakinrą stosowano inne terapie, co może wpływać na wyniki; – Brak informacji, jakie terapie wchodziły w skład opieki standardowej; – Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów (cukrzyca, nadciśnienie, POChP) na niekorzyść ramienia kontroli; – Publikacja typu <i>pre-print</i>
	Wiek (lata), średnia (SD)		63,5 (13,7)	63,2 (14,1)	
	Mężczyźni (%)		64,6	62,3	
	Choroby współistniejące (%)	Cukrzyca typu 2	24,6	31,5	
		Przewlekła niewydolność krążenia	7,7	8,5	
		Nadciśnienie	43,8	52,3	
		Choroba wieńcowa	10,8	7,7	
	Inne terapie (%)	POChP	4,6	9,2	
		Azytromycyna	80,0	73,8	
		Remdesiwir	8,5	6,2	
Hydroksychlorochina		52,3	43,1		
Deksametazon		36,2	40,0		
Wyniki					
Punkt końcowy		Interwencja	Kontrola	Statystyczna znamienność różnic	
zdarzenie	okres obserwacji (dni)			parametr względny (95% CI)	parametr bez-względny (95% CI)
Ciężka niewydolność oddechowa ¹ , n/N (%)	14	29/130 (22,3)	77/130 (59,2)	HR=0,30 (0,20; 0,46) OR=0,19 (0,12; 0,34)	-
Zgony, n/N (%)	14	6/130 (4,6)	16/130 (12,3)	OR=0,35 (0,13; 0,91)	-
	30	15/130 (11,5)	29/130 (22,3)	HR=0,49 (0,25; 0,97) OR=0,45 (0,23; 0,90)	-
Zmiany w skali oceny niewydolności narządów (SOFA) w porównaniu do wyniku wyjściowego, mediana (IQR)	7	0 (-1; 1)	0 (-1; 0)	p=0,043	-
	14	0 (-1; 6)	-2 (-1; 0)	p=0,004	-
Długość pobytu na OIT	bd	-	-	HR=1,91 (1,17; 3,14)	-
Długość hospitalizacji, dni	bd	13	15	HR=1,54 (1,19; 2,00)	-
Zdarzenia niepożądane, n/N (%)	≥ 1 zdarzenie niepożądane	14	63/130 (60,6)	32/130 (29,4)	OR=0,27 (0,15; 0,48)
	≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane		89/130 (85,6)	85/130 (78,7)	OR=0,62 (0,31; 1,27)

Kyriazopoulou 2020

W porównaniu z grupą kontrolną, u pacjentów leczonych anakinrą zaobserwowano wzrost bezwzględnej liczby limfocytów i spadek poziomu IL-6, sCD163 i sIL-2R. Stosunek IL-10 do IL-6 w surowicy (wskaźnik równowagi przeciwzapalnej / prozapalnej w ciężkim COVID-19) był odwrotnie proporcjonalny do bezwzględnego wzrostu wyniku SOFA w dniu 14 wśród pacjentów leczonych anakinrą.

Wnioski Autorów: Wczesne wdrożenie terapii anakinrą w oparciu o poziom rozpuszczalnego receptora dla urokinazowego aktywatora plazminogenu, może wiązać się ze zmniejszeniem ryzyka ciężkiej niewydolności oddechowej i przywróceniem równowagi pro- i przeciwzapalnej.

¹ ciężką niewydolność oddechową zdefiniowano jako PaO₂/FiO₂ <150 mmHg z koniecznością zastosowania wentylacji mechanicznej lub wentylacji nieinwazyjnej. W badaniu uznano, że pacjenci zmarli przed 14. dniem osiągnęli punkt końcowy * rozpuszczalny receptor dla urokinazowego aktywatora plazminogenu (ang. *Soluble urokinase plasminogen activator receptor*)

ANR – anakinra; bd – brak danych GKS - glikokortykosteroidy

Tabela 12. Opis metodyki i wyników badania Huet 2020

Huet 2020					
Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study (The Lancet, 1.07.2020)					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
<p>Jednośrodkowe badanie prospektywne z retrospektywną, historyczną grupą kontrolną.</p> <p>Kraj: Francja</p> <p>Okres włączania pacjentów do badania: 24.03-6.04.2020</p>	<p>N=96</p> <p>Hospitalizowani pacjenci z ciężką postacią COVID-19 i objawami wskazującymi na pogorszenie czynności układu oddechowego</p> <p><u>Kryteria włączenia (do ramienia prospektywnego i retrospektywnego):</u> zakażenie SARS-CoV-2, potwierdzone w RT-PCR lub CT na podstawie charakterystycznych zmian płucnych, wiek ≥ 18 r.ż., przyjęcie do szpitala z ciężką postacią COVID-19 i ciężkim obustronnym zapaleniem płuc zdiagnozowanym na podstawie RTG lub CT, saturacja $\leq 93\%$</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> odmowa udziału w badaniu, pacjenci obłożnie chorzy, w stanie terminalnym, niewydolność oddechowa o innej etiologii, przyjęcie na OIT.</p>	<p>Ni=52</p> <p>Anakinra – 100 mg s.c. 2x1 przez 72h, następnie 100 mg s.c. 1x1 przez 7 dni</p> <p>+ opieka standardowa</p> <p>U pacjentów dializowanych lub z GFR<30 ml/min, dawkę ANR zmniejszono do 100 mg s.c. przez 72h, następnie 100 mg s.c. co 2 dzień przez 7 dni</p>	<p>Nk=44</p> <p>Opieka standardowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Historyczna grupa kontrolna; – Mała liczebność próby; – Zróżnicowana liczba pacjentów włączonych do poszczególnych ramion badania; – Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów między ramionami, m.in. w zakresie BMI, czasu trwania objawów przed włączeniem do badania i odsetka pacjentów przyjmujących azytromycyną oraz hydroksychlorochinę w ramach opieki standardowej; 	
	Wiek (lata), średnia (SD)	71,0 (13,1)	71,1 (14,9)		
	Mężczyźni (%)	69	57		
	Body mass index, kg.m ³	25,5	29,0		
	Choroby współistniejące (%)	Nadciśnienie	60		66
		Cukrzyca	27		36
		Choroby serca	17		25
		Udar	8		16
	Inne terapie (%)	Choroby płuc (astma, rozedma płuc, bezdech senny, POChP)	15		27
		Hydroksychlorochina	90		61
Azytromycyna		94	77		
β -laktamy		98	98		
GKS podawane pulsacyjnie	4	0			

Huet 2020

Wyniki

Punkt końcowy		Interwencja	Kontrola	Statystyczna znamienność różnic	
Zdarzenie	Okres obserwacji (dni)			parametr względny (95% CI)	Parametr bez-względny (95% CI)
Przyjęcie na OIT lub zgon, n/N (%)	bd	13/52 (25)	32/44 (75)	HR=0,22 (0,11; 0,41); HR*=0,22 (0,10; 0,49)	-
Zgon, n/N (%)		7/52 (13,5)	19/44 (43,2)	HR=0,30 (0,12; 0,71)	-
Konieczność inwazyjnej wentylacji mechanicznej, n/N (%)		6/52 (11,5)	17/44 (38,6)	HR=0,22 (0,09; 0,56)	-
Podwyższony poziom aminotransferaz (>3xGGN), n/N (%)		7/52 (13)	4/44 (9)	OR=1,55 (0,42; 5,71)^	-
Epizod zakrzepowo-zatorowy, n/N (%)		10/52 (19)	5/44 (11)	OR=1,86 (0,58; 5,92)^	-
Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych, n/N (%)		3/52 (6)	bd	-	-
Zakrzepica tętnicza, n/N (%)		1/52 (2)	bd	-	-
Wnioski Autorów: stosowanie anakinry u pacjentów z ciężką postacią COVID-19 zmniejsza zarówno potrzebę inwazyjnej wentylacji mechanicznej na OIT, jak i śmiertelność, bez poważnych zdarzeń niepożądanych.					

* analiza wieloczynnikowa, biorąc pod uwagę czynniki zakłócające, istotnie różnicujące ramiona w momencie włączenia do badania, np. stosowanie HCQ i azytromycyną, BMI, płeć, czas trwania objawów; ^ obliczenia własne Agencji

ANR – anakinra; bd – brak danych; GGN – górna granica normy; GKS – Glikokortykosteroidy; HCQ – hydroksychlorochina

Tabela 13. Opis metodyki i wyników badania Langer-Gould 2020

Langer-Gould 2020					
Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab (ELSEVIER, 21.07.2020)					
Metodyka	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe (USA) Pacjenci leczeni tocilizumabem w okresie: 01.03.2020 – 13.04.2020 oraz anakinrą w okresie: 01.04.2020-30.04.2020	N=93 <u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z COVID-19 z wzrastającym zapotrzebowaniem na tlen oraz obustronnymi naciekami na klatkę piersiową w badaniu RTG lub TK. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Otrzymywanie tocilizumabu lub anakinry ze względu na inne wskazania		Ni=41 Anakinra – co najmniej 1 dzień stosowania dużej dawki (100 mg SQ co 6 godzin; lub co 12 h dla osób z niewydolnością nerek); min. 5 dni; mediana czasu leczenia: 9 dni (IQR 6-11), mediana dawki skumulowanej: 1500 (IQR 1200-2400)* + opieka standardowa	Nk=52 Tocilizumab + opieka standardowa	<ul style="list-style-type: none"> Mała liczebność próby; Istotnie statystycznie różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów między ramionami przede wszystkim w zakresie ciężkości choroby (96% osób w ramieniu TOC było intubowanych w czasie rozpoczęcia leczenia. Ponadto różnice w zakresie płci, otyłości; 100% pacjentów w ramieniu anakinry stosowało GKS, natomiast w ramieniu TOC jedynie 13,5% pacjentów; Brak informacji o dawkowaniu tocilizumabu; Brak szczegółowych informacji o dawkowaniu leków stosowanych w ramach terapii standardowej
	Wiek (lata), średnia (SD)		58,8 (12,7)	59,8 (11,7)	
	Mężczyźni (%)		68,3	86,5	
	Liczba dni od wystąpienia objawów do otrzymania 1. dawki, mediana (IQR)		13 (10-18)	14 (9,5-17,0)	
	Choroby współistniejące (%)	Nadciśnienie	70,7	55,8	
		Cukrzyca	48,8	48,1	
		Otyłość (BMI ≥ 30)	70,7	50,0	
		Choroby płuc (astma, POChP)	9,8	9,6	
	Intubacja (%)		56,1	96,2	
	Czas intubacji, median (IQR)		3 (1-7)	2 (1-4)	
Inne terapie (%)	Kortykosteroidy	100	13,5		
	Remdesiwir	39	38,5		
	Hydroksychlorochina	83	92		
Wyniki					
Punkt końcowy		Interwencja	Kontrola	Statystyczna znamienność różnic	
zdarzenie	okres obserwacji (dni)			parametr względny (95% CI)	parametr bezwzględny
Zgon, n/N (%)	mediana (IQR) TOC: 24 (20,5-27) ANR: 19 (13,5-21)	9/41 (22)	24/52 (46,2)	**PS-aHR=0,46 (0,18; 1,20) ^OR=0,33 (0,13; 0,82)	-
Ekstubacja lub brak intubacji od początku badania, n/N (%)		26/41 (63,4)	22/52 (42,3)	^OR=7,08 (0,79; 3,23)	-
Dalsza intubacja, n/N (%)		6/41 (14,6)	6/52 (11,5)	^OR=1,31 (0,39; 4,43)	-
Wnioski Autorów: Szybka identyfikacja i leczenie COVID-19 przed intubacją może być ważniejsze niż określony rodzaj leczenia przeciwzapalnego. Randomizowane, kontrolowane badania ukierunkowane na leczenie anty-cytokinami i kortykosteroidami powinny oprócz ciężkości klinicznej podczas randomizacji podawać czas trwania burzy cytokin.					

* Dawkowanie i czas trwania leczenia anakinrą ustalony został indywidualnie dla każdego pacjenta przez zespół ekspertów w dziedzinie immunologii i różnił się w zależności od ciężkości ARDS, nieprawidłowości laboratoryjnych i czynności nerek; ** propensity score adjusted hazards ratio – dostosowanie wg ciężkości stanu; ^obliczenia własne Agencji

Tabela 14. Opis metodyki i wyników badania Cavalli 2020

Cavalli 2020							
Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study (The Lancet Rheumatology, 1.06.2020)							
Metodyka	Populacja	Interwencja 1	Interwencja 2	Kontrola	Ograniczenia		
<p>Badanie retrospektywne, jednośrodkowe</p> <p>Kraj: Włochy</p> <p>Włączanie pacjentów do badania: - grupa badana – 17-27.03.2020 - grupa kontrolna – 10-17.03.2020</p>	<p>N=52 (46 bez ramienia przyjmującego niską dawkę anakinry)</p> <p>Pacjenci z COVID-19 oraz ciężkim lub umiarkowanym ARDS i hiperzapaleniem</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 18 lat, zakażenie SARS-CoV-2 potwierdzone za pomocą RT-PCR lub na podstawie zmian w RTG lub CT, hiperzapalenie, (definiowane jako CRP ≥ 100 mg/l i/lub ferrytyna ≥ 900 ng/ml), ARDS w stopniu umiarkowanym lub ciężkim*, stosowanie nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej poza OIT.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> przyjęcie na OIT z koniecznością wentylacji mechanicznej przed włączeniem do badania, potwierdzona infekcja bakteryjna, równoczesne przyjmowanie innych leków przeciwzapalnych (w tym GKS), udział w innych badaniach klinicznych.</p>	<p>Ni1=29 Anakinra w wysokiej dawce - 5 mg/kg 2x1 i.v., wlew 1h + opieka standardowa</p> <p>Mediana długości leczenia: 9 dni (IQR 7-11)</p>	<p>Ni2=7 Anakinra w niskiej dawce 100 s.c. 2x1 + opieka standardowa</p> <p><u>Leczenie anakinrą w niskich dawkach</u> <u>przerwano po 7 dniach ze względu na niewielki wpływ na CRP i stan kliniczny</u></p>	<p>Nk=16</p> <p>Opieka standardowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> Mała liczebność próby; W trakcie trwania badania przerwano leczenie anakinrą w niskich dawkach; Oprócz anakinry pacjenci stosowali w ramach opieki standardowej inne terapie, co może wpływać na jakość wyników; Ramię przyjmujące jedynie opiekę standardową stanowi historyczną grupę kontrolną; 		
	<p>Standardowe leczenie: 200 mg HCQ p.o. 2x1 i 400 mg lopinawiru z 100 mg rytonawiru p.o 2x1. Każdy z pacjentów był wentylowany nieinwazyjnie za pomocą CPAP. Zakończenie leczenia wyznaczono w momencie uzyskania trwałej korzyści klinicznej (75% zmniejszenie stężenia CRP w surowicy i PaO₂: FiO₂>200 mm Hg) przez co najmniej 2 dni lub śmierci, bakteriemii lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych (np. wzrostu aktywności enzymów aminotransferaz wątrobowych >3xGGN).</p>		<p>Standardowe leczenie: 200 mg HCQ p.o. 2x1 i 400 mg lopinawiru z 100 mg rytonawiru p.o 2x1. Każdy z pacjentów był wentylowany nieinwazyjnie za pomocą CPAP. Zakończenie leczenia wyznaczono w momencie uzyskania trwałej korzyści klinicznej (75% zmniejszenie stężenia CRP w surowicy i PaO₂: FiO₂>200 mm Hg) przez co najmniej 2 dni lub śmierci, bakteriemii lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych (np. wzrostu aktywności enzymów aminotransferaz wątrobowych >3xGGN).</p>				
	Wiek (lata)		62 (55–71)	68 (51–73)	70 (64–78)		
	Mężczyźni (%)		83	71	88		
	Choroby współistniejące (%)	Nadciśnienie	52	43	50		
		Choroba wieńcowa	10	14	13		
		Cukrzyca	21	29	19		
POChP		3	14	13			
Przewlekłe choroby nerek		7	14	19			
Wyniki							
Punkt końcowy		Interwencja 1	Interwencja 2	Kontrola	Statystyczna znamienność różnic		
Zdarzenie	Okres obserwacji				Parametr względny (95% CI)	Parametr bez-względny (95% CI)	
Zgony, n/N (%)	21 dni	3/29 (10)	-	7/16 (44)	OR=0,20 (0,03; 0,7)^	-	
Poprawa funkcji oddechowych, n/N (%)		21/29 (72)	-	8/16 (50)	OR=2,62 (0,73; 9,39)^	-	
Wypis ze szpitala, n/N (%)		13/29 (45)	-	7/16 (44)	OR=1,05 (0,31; 3,57)^	-	
Hospitalizacja bez konieczności tlenoterapii, n/N (%)		3/29 (10)	-	0	OR=0,15 (0,03; 89,9)^	-	
Hospitalizacja z koniecznością tlenoterapii, n/N (%)		3/29 (10)	-	1/16 (6)	OR=1,71 (0,17; 18,16)^	-	
Konieczność wentylacji mechanicznej, n/N (%)		5/29 (17)	-	1/16 (6)	OR=3,13 (0,33; 29,4)^	-	
Przerwanie leczenia z powodu AE		7/29 (24)	-	bd	-	-	

Cavalli 2020

Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study
(The Lancet Rheumatology, 1.06.2020)

Bakteriemia		4/29 (14)	-	2/16 (13)	OR=1,12 (0,18; 6,9)^	-
-------------	--	-----------	---	-----------	----------------------	---

Wnioski Autorów: Leczenie pacjentów z COVID-19 i ARDS za pomocą wysokich dawek anakinry jest bezpieczne i wiąże się z poprawą funkcji oddechowych oraz zmniejszeniem hiperzapalenia.

* Umiarkowane lub ciężkie ARDS definiowano jako ostrą niewydolność oddechową z obustronnymi naciekami w RTG lub TK klatki piersiowej, hipoksemią (stosunek PaO₂: FiO₂ ≤200 mm Hg z dodatnim PEEP] co najmniej 5 cm H₂O) i bez objawów nadciśnienia w lewym przedsionku

ANR – anakinra; ARDS - zespół ostrej niewydolności oddechowej; bd – brak danych; GGN – górna granica normy; GKS – Glikokortykosteroidy; HCQ – hydroksychlorochina

Tabela 15. Opis metodyki i wyników badania Narain 2020

Narain 2020										
Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for COVID-19 'Cytokine Storm': A Retrospective Observational Cohort Study (medRxiv, 19.06.2020)										
Metodyka	Populacja		Interwencja					Kontrola	Ograniczenia	
			1	2	3	4	5			
<p>Wieloośrodkowe badanie retrospektywne (analiza elektronicznych kart zdrowia)</p> <p>Kraj: Stany Zjednoczone</p> <p>Czas trwania badania: 1.03-15.04.2020</p> <p>Do analizy wykorzystano metodę regresji Coxa**</p>	N=3098		N=724	N=304	N=468	N=60	N=37	N=1505	<p>- Nierównomierny rozkład populacji w ramionach badania;</p> <p>- Brak szczegółowych informacji dot. dawek i schematów dawkowania;</p> <p>- Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów;</p> <p>- Brak danych dla zdarzeń;</p> <p>- Typ publikacji – <i>pre-print</i>.</p>	
	Kryteria włączenia: pacjenci hospitalizowani z powodu COVID-19 oraz burzą cytokinową*, wiek ≥18 lat		GKS	GKS+TOC	GKS+anakinra	TOC	Anakinra	Opieka standardowa		
	Wiek, lata (mediana)		67,1 (56,5; 77,7)	65,4 (56,1; 74,1)	65,3 (56,8; 75,4)	62,4 (55; 70,1)	66,7 (58,1; 74)	64,5 (54,3; 76,5)		
	Mężczyźni (%)		65,2	73	65,4	75	67,6	62,2		
	Choroby współistniejące (%)		Astma	8,7	6,3	6,2	8,3	2,7		4,6
			Nadciśnienie	50,8	50,3	56,2	51,7	40,5		46,3
			Cukrzyca	33,6	35,2	34,4	43,3	40,5		32,4
			Choroba wieńcowa	12,8	12,5	12	15	2,7		12,2
			POChP	4,7	3,3	3,4	0	5,4		3,3
			Przewlekłe choroby nerek	9	6,9	8,8	5	8,1		11,2
	Nowotwory		4,7	8,6	7,1	13,3	13,5	5,6		
	CRP (mg/dl), mediana (IQR)		13,7 (8,3; 20,9)	16,0 (10,2; 23,2)	15,8 (9,3; 23,8)	13,1 (7,3; 23,3)	12,1 (8; 18,9)	10,3 (5,7; 17,6)		
	Ferytyna (ng/ml), mediana (IQR)		1005 (618; 1752)	1083,5 (753;1911)	1097 (740; 1924,5)	867,5 (629;1560)	1244 (814; 1720)	944 (566; 1599)		
LDH (U/L), mediana (IQR)		456 (369; 603)	488 (393; 626)	501 (400; 650)	448 (324; 594)	462 (363; 546)	405 (330; 515)			

Narain 2020

Wyniki

Punkt końcowy		Interwencja					Kontrola SoC	Statystyczna znamienność różnic	
Zdarzenie	Okres obserwacji	1 GKS	2 GKS+TOC	3 GKS+ANR	4 TOC	5 anakinra		Parametr względny HR (95% CI)	Parametr bezwzględny
Śmiertelność wewnątrzszpitalna	vs. opieka standardowa	-	-	-	-	-	-	GKS: 0,70 (0,56; 0,86)	-
								GKS+TOC: 0,46 (0,40; 0,62)	-
								GKS+anakinra: 0,75 (0,59; 1,04)	-
								TOC: 0,72 (0,40; 1,28)	-
								Anakinra: 0,40 (0,13; 1,28)	-
	TOC vs. anakinra	bd	-	-	-	-	-	1,78 (0,28; 11,32)	-
	TOC vs. GKS + anakinra		-	-	-	-	-	0,96 (0,41; 2,25)	-
	Anakinra vs. GKS		-	-	-	-	-	0,58 (0,11; 3,10)	-
	Anakinra vs. GKS+TOC		-	-	-	-	-	0,88 (0,16; 4,83)	-
Anakinra vs. GKS + anakinra		-	-	-	-	-	0,54 (0,10; 2,88)	-	
GKS vs. GKS + anakinra		-	-	-	-	-	0,93 (0,67; 1,29)	-	
GKS+TOC vs. GKS + anakinra		-	-	-	-	-	0,61 (0,39; 0,96)	-	

Wniosek Autorów: Stosowanie anakinry w monoterapii lub w skojarzeniu z GKS nie wpływała na śmiertelność u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 oraz burzą cytokinową. Zaobserwowano jedynie, że przyjmowanie GKS w skojarzeniu z tocilizumabem wiązało się z poprawą przeżycia w stosunku do terapii GKS i anakinrą.

* Burzę cytokinową definiowano za pomocą markerów stanu zapalnego: ferrytyny > 700 ng/ml, białka C-reaktywnego >30 mg/dl lub dehydrogenazy mleczanowej > 300 U/l; **w analizie uwzględniono zmienne potencjalnie zakłócające, obejmujące dane demograficzne (wiek, płeć, rasa / pochodzenie etniczne, status ubezpieczenia), choroby współistniejące (przewlekła choroba płuc, astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, nadciśnienie, cukrzyca, choroby nerek, hemodializa, choroby wątroby, nowotwory, choroby autoimmunologiczne oraz wskaźnik współwystępowania choroby Charlsona (CCI)). Dane laboratoryjne obejmowały CRP, ferrytynę, D-dimer, hemoglobinę, liczbę płytek krwi, sód w surowicy, transaminazy i stosunek neutrofilii do limfocytów (NLR).

GKS – glikokortykosteroidy; SoC – opieka standardowa; TOC - tocilizumab

Tabela 16. Opis metodyki i wyników badania Cauchois 2020

Cauchois 2020						
Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19 (PNAS, 11.08.2020)						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia		
Wieloośrodkowe badanie retrospektywne Kraj: Francja	N=22 Kryteria włączenia: COVID-19 potwierdzony RT-PCR lub na podstawie zmian w CT, zdiagnozowane zapalenie płuc stopnia 2b (konieczność intensywnego wsparcia tlenowego) lub 3 (ARDS) Terapię anakinrą rozpoczynano na skutek szybko pogarszającego się stanu, tj. zwiększonego zapotrzebowania na tlen (>4 l/min) w ciągu ostatnich 12 h i CRP >110 mg/l.	Ni=12 Anakinra – 300 mg i.v. przez 5 dni, następnie 200 mg i.v. przez 2 dni i 100 mg przez 1 dzień.	Nk=10 Opieka standardowa	– Mała próba badana; – Brak szczegółowych informacji dotyczących opieki standardowej stosowanej u pacjentów;		
		Opieka standardowa: hydroksychlorochina, antybiotyki (brak dawek); część pacjentów otrzymała dodatkowo lopinawir / rytonawir				
	Wiek (lata), mediana (IQR)	61 (54-68)	58 (45-69)			
	Mężczyźni (%)	50	60			
	Body mass index (kg/m ³), mediana (IQR)	25,3 (24,6; 30,9)	27,2 (26,2; 28,9)			
	Choroby współistniejące (%)	Nadciśnienie	33,3			30
		Choroby serca	8,3			20
		Cukrzyca	0			30
Przewlekłe choroby płuc		16,7	40			
	przewlekłe choroby nerek	0	10			
Wyniki						
Punkt końcowy		Interwencja	Kontrola	Statystyczna znamienność różnic		
Zdarzenie	Okres obserwacji (dni)			parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny (95% CI)	
Wynik w skali NEWS*, mediana (IQR)	5	4,5 (2; 5)	8 (6,5; 11,25)	p<0,01	-	
Czas bez tlenoterapii <3 l/min, mediana (IQR)	20	15,5 (13,25; 17,5)	8 (0; 15)	p<0,05	-	
Czas bez przebywania na OIT, mediana (IQR)		17,5 (16,25; 20)	14 (9,5; 20)	p=0,17	-	
Wypis z OIT, n/N (%)		12/12 (100)	4/10 (40)	OR=36 (1,67; 779)^	-	
Konieczność inwazyjnej wentylacji mechanicznej, n/N (%)		2/12 (16,7)	4/10 (40)	OR=0,3 (0,04; 2,17)^	-	
Konieczność HFNO/CPAP, n/N (%)		6/12 (50)	2/10 (20)	OR=4,0 (0,59; 27,2)^	-	
Konieczność podaży tlenu donosowo >10 l.min		4/12 (33,3)	4/10 (40)	OR=0,75 (0,13; 4,29)^	-	
Czas bez inwazyjnej wentylacji mechanicznej, mediana (IQR)		20 (20; 20)	17 (9,5; 20)	p=0,06	-	
Zgony, n/N (%)		0	1/10 (10%)	OR=0,25 (0,01; 6,4)^	-	
Intubacja, n/N (%)		0	1/10 (10)	OR=0,25 (0,01; 6,4)^	-	
Wnioski Autorów: Zastosowanie we wczesnym etapie choroby anakinry jako inhibitora receptora dla IL-1 może wykazywać skuteczność w leczeniu niewydolności oddechowej oraz hiperzapalenia w przebiegu COVID-19.						

* skala wczesnych objawów ostrzegawczych, uwzględniająca częstotliwość oddechów, saturację, stosowanie tlenoterapii, temperaturę ciała, ciśnienie skurczowe, częstość rytmu serca oraz stan świadomości; ^ obliczenie własne Agencji; ARDS – zespół ostrej niewydolności oddechowej; CPAP - *continuous positive airway pressure*; HFNO - *high-flow nasal oxygen*

Badania wtórne (Przegląd v 1.0, 16.11.2020)

W ramach przeglądu doniesień naukowych, odnaleziono 2 badania wtórne, stanowiące przeglądy systematyczne z metaanalizą (Talaie 2020, Putman 2020). Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu oraz zidentyfikowanych badań wtórnych przedstawia Tabela 17.

W ramach metaanalizy Talaie 2020 zaobserwowano zmniejszoną konieczność wentylacji mechanicznej wśród pacjentów przyjmujących anakinrę (RR=3,86 (95% CI: 0,52; 28,66)). Leki immunomodulujące, w szczególności tocilizumab i anakinra, istotnie zmniejszają także odsetek zgonów (RR =0,24 (95% CI: 0,07; 0,79)). W przypadku metaanalizy Putman 2020, wskazuje się na zmniejszenie śmiertelności związane ze stosowaniem anakinry (*pooled HR*=0,2 (95% CI 0,1; 0,4)), w porównaniu z opieką standardową.

Autorzy przeglądów zwracają jednak uwagę na niską jakość odnalezionych doniesień oraz konieczność przeprowadzenia badań klinicznych z randomizacją. Włączone do obydwu przeglądów badanie Cavalli 2020, autorzy przeglądu Putman 2020 ocenili jako obarczone wysokim ryzykiem błędu systematycznego, natomiast badanie Huet 2020 - jako obarczone średnim ryzykiem. Należy zwrócić także uwagę na fakt, że do obydwu przeglądów systematycznych włączono serie przypadków, których analiza AOTMiT nie obejmuje z racji dostępności doniesień o wyższej wiarygodności.

Tabela 18 zestawia opis metodyki i wnioski odnalezionych badań wtórnych.

Tabela 17. Zestawienie badań włączonych do przeglądu AOTMiT oraz badań wtórnych włączonych do analizy

Lp.	Badanie	AOTMiT	Talaie 2020	Putman 2020
1.	Kyriazopoulou 2020	+	-	-
2.	Huet 2020	+	-	+
3.	Langer-Gould 2020	+	-	-
4.	Cavalli 2020	+	+	+
5.	Narain 2020	+	-	-
6.	Cauchois 2020	+	-	-
7.	Dimopoulos 2020 ¹²	- ^	+	-
8.	Aouba 2020 ¹³	- ^	-	+

^ Badanie nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu – metodyka badania – *case series* (dostępne dowody wyższej jakości)

Tabela 18. Charakterystyka włączonych badań wtórnych

Badanie	Metodyka	Liczba/ metodyka włączonych badań pierwotnych	Wyniki	Wnioski
Talaie 2020	Przegląd systematyczny z metaanalizą obejmujący obecnie analizowane terapie przeciwko COVID-19. <u>Kryteria włączenia:</u> badania z randomizacją, prospektywne lub retrospektywne badania obserwacyjne, serie przypadków.	Do analizy włączono 45 badań pierwotnych, z czego 2 badania oceniające skuteczność anakinry w leczeniu COVID-19: - Cavalli 2020; - Dimopoulos 2020	Zaobserwowano zmniejszoną konieczność wentylacji mechanicznej wśród pacjentów przyjmujących leki immunomodulujące, w szczególności anakinrę (RR=3,86 (95% CI: 0,52; 28,66)). Ponadto, leki immunomodulujące, w szczególności tocilizumab i anakinra, istotnie zmniejszają odsetek zgonów (RR dla anakinry=0,24 (95% CI: 0,07; 0,79))	Metaanaliza wykazała, że podawanie leków immunomodulujących, w szczególności tocilizumabu i anakinry, wiąże się z istotnym zmniejszeniem śmiertelności i złagodzeniem objawów klinicznych u pacjentów z COVID-19. Stosowanie immunomodulatorów może być rozważane u pacjentów ciężko chorych, wymagających przyjęcia na OIT lub wentylacji mechanicznej.
Putman 2020	Przegląd systematyczny z metaanalizą obejmujący wykorzystanie leków przeciwreumatycznych w	Do analizy włączono 45 badań pierwotnych (4 RCTs, 29 badań obserwacyjnych, 12 <i>case series</i>), z czego 3	W ramach metaanalizy 2 badań obserwacyjnych dla anakinry, obarczonych wysokim (Cavalli 2020) lub średnim (Huet 2020)	Anakinra stosowana u pacjentów z COVID-19 może zmniejszać śmiertelność, jednak wyniki należy traktować z

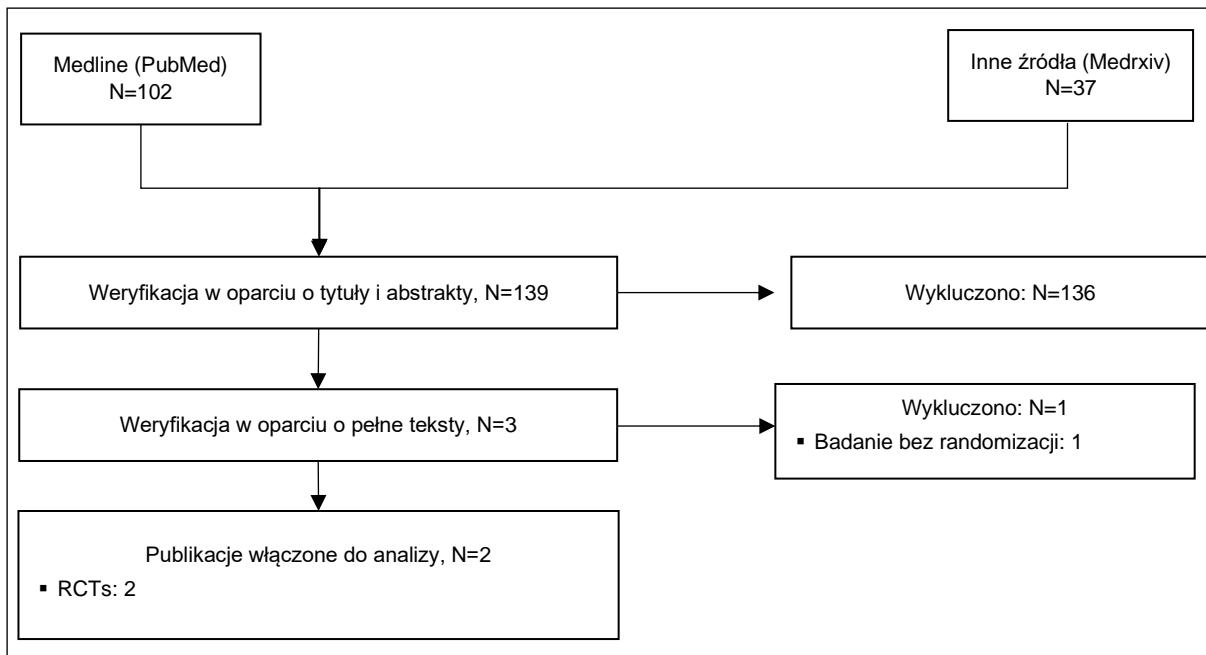
Badanie	Metodyka	Liczba/ metodyka włączonych badań pierwotnych	Wyniki	Wnioski
	leczeniu pacjentów z COVID-19 <u>Kryteria włączenia:</u> populacja >5 pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, leczenie lekami przeciwreumatycznymi, opublikowanie badania po 1.01.2019 r., oryginalne badania, dostępność jednego z następujących wyników – zgon, czas bez respiratora, przeniesienie na OIT, ustąpienie objawów, czas do usunięcia wirusa z organizmu.	badania oceniające skuteczność anakinry: - Cavalli 2020; - Huet 2020; - Aouba 2020.	ryzykiem błędu systematycznego zaobserwowano, że stosowanie anakinry jest związane z niższą śmiertelnością (<i>pooled</i> HR=0,2 (95% CI 0,1; 0,4)) w porównaniu z SoC. Na podstawie jednego badania (Cavalli 2020) wykazano również poprawę w zakresie złożonego punktu końcowego, tj. konieczność wentylacji mechanicznej lub zgon.	ostrożnością z uwagi na niską jakość włączonych doniesień.

Strategie wyszukiwania, PRISMA

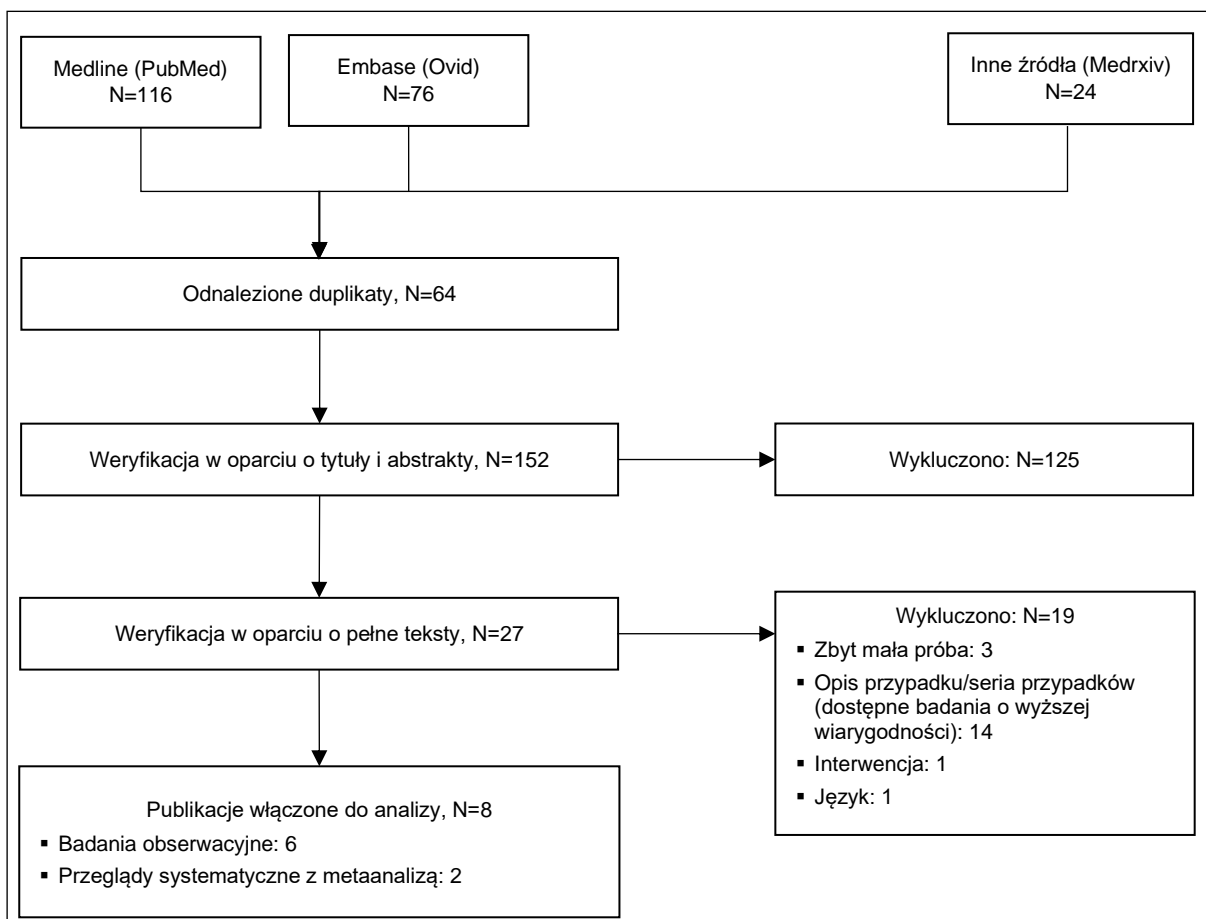
Tabela 19. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase

Filtry: publikacje w języku polskim i angielskim

Pubmed (data wyszukiwania 7.06.2021)
(((((anakinra OR (Kineret)) OR ("IL-1RA")) OR ("IL 1RA")) OR ("rIL-1ra")) OR (rIL1RN))) AND (("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR COVID-19 OR "COVID 19" OR COVID19 OR SARS-CoV-2 OR "SARS CoV 2" OR "SARS-CoV 2" OR "SARSCoV 2" OR "SARS CoV-2" OR "SARS CoV2" OR SARS-CoV2 OR SARSCoV-2 OR SARSCoV-2 OR SARS2 OR "SARS 2" OR SARS-2 OR 2019-nCoV OR "2019 nCoV" OR 2019nCoV OR "2019 novel coronavirus" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "novel coronavirus pneumonia" OR "novel coronavirus disease" OR "novel coronavirus infected disease" OR "novel coronavirus infection pneumonia" OR "novel coronavirus infected pneumonia" OR "new coronavirus disease" OR "new coronavirus infected disease" OR "new coronavirus infection pneumonia" OR "new coronavirus infected pneumonia" OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan seafood market pneumonia virus" OR "2019-novel coronavirus" OR "2019 new coronavirus" OR "2019-new coronavirus" OR "coronavirus disease-2019" OR SARSCoV2 OR SARSCoV2)) AND ("2020/11/03"[Date - Entry] : "2021/06/07"[Date - Entry]))
Pubmed (data wyszukiwania 2.11.2020)
(((((anakinra OR (Kineret)) OR ("IL-1RA")) OR ("IL 1RA")) OR ("rIL-1ra")) OR (rIL1RN))) AND (("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR COVID-19 OR "COVID 19" OR COVID19 OR SARS-CoV-2 OR "SARS CoV 2" OR "SARS-CoV 2" OR "SARSCoV 2" OR "SARS CoV-2" OR "SARS CoV2" OR SARS-CoV2 OR SARSCoV-2 OR SARSCoV-2 OR SARS2 OR "SARS 2" OR SARS-2 OR 2019-nCoV OR "2019 nCoV" OR 2019nCoV OR "2019 novel coronavirus" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "novel coronavirus pneumonia" OR "novel coronavirus disease" OR "novel coronavirus infected disease" OR "novel coronavirus infection pneumonia" OR "novel coronavirus infected pneumonia" OR "new coronavirus disease" OR "new coronavirus infected disease" OR "new coronavirus infection pneumonia" OR "new coronavirus infected pneumonia" OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan seafood market pneumonia virus" OR "2019-novel coronavirus" OR "2019 new coronavirus" OR "2019-new coronavirus" OR "coronavirus disease-2019" OR SARSCoV2 OR SARSCoV2))
Embase (data wyszukiwania: 2.11.2020)
anakinra.ti.ab. and ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" or COVID-19 or "COVID 19" or COVID19 or SARS-CoV-2 or "SARS CoV 2" or "SARS-CoV 2" or "SARSCoV 2" or "SARS CoV-2" or "SARS CoV2" or SARS-CoV2 or SARSCoV-2 or SARS2 or "SARS 2" or SARS-2 or 2019-nCoV or "2019 nCoV" or "nCoV 2019" or "nCoV-2019" or 2019nCoV or "2019 novel coronavirus" or "coronavirus disease 2019" or "coronavirus disease-19" or "novel coronavirus pneumonia" or "novel coronavirus disease" or "novel coronavirus infected pneumonia" or "Wuhan coronavirus" or "Wuhan seafood market pneumonia virus" or "2019-novel coronavirus" or "2019 new coronavirus" or "2019-new coronavirus" or "coronavirus disease-2019" or SARSCoV2).ti.



Rysunek 3. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (daty wyszukiwania: 7.06.2021)



Rysunek 4. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (daty wyszukiwania: 2.11.2020)

Tabela 20. Badania pierwotne i wtórne włączone do przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł
Włączone badania pierwotne		
1.	Cauchois 2020	Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19
2.	Cavalli 2020	Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study
3.	Huet 2020	Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study
4.	Kyriazopoulou 2020	Anakinra To Prevent Respiratory Failure In COVID-19
5.	Langer-Gould 2020	Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab
6.	Narain 2020	Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for Coronavirus Disease 2019 Cytokine Storm
Włączone badania wtórne		
1.	Talaie 2020	Is there any potential management against COVID-19? A systematic review and meta-analysis
2.	Putman 2020	Antirheumatic Disease Therapies for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis

Tabela 21. Badania pierwotne i wtórne wykluczone na etapie analizy pełnych tekstów

L.p.	Badanie	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
Wykluczone badania pierwotne			
1.	Aouba 2020	Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series	Metodyka badania – case series (9 pacjentów)
2.	Clark 2020	Safety of intravenous anakinra in COVID-19 with evidence of hyperinflammation, a case series	Metodyka badania – case series
3.	Day 2020	Interleukin-1 blockade with anakinra in acute leukaemia patients with severe COVID-19 pneumonia appears safe and may result in clinical improvement	Metodyka badania – case report
4.	Derespina 2020	Clinical Manifestations and Outcomes of Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 in New York City	Zbyt mała populacja przyjmująca lek (3 osoby)
5.	Dimopoulos 2020	Favorable Anakinra Responses in Severe Covid-19 Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis	Metodyka badania – case series (8 pacjentów)
6.	Erden 2020	Evaluation of seventeen patients with COVID-19 pneumonia treated with anakinra according to HScore, SOFA, MuLBSTA and Brescia-COVID respiratory severity scale (BCRSS) scoring systems	Metodyka badania – badanie jednoramienne
7.	Filocamo 2020	Use of anakinra in severe COVID-19: A case report	Metodyka badania – case report
8.	Figuro-Perez 2020	Anakinra as a potential alternative in the treatment of severe acute respiratory infection associated with SARS-CoV-2 refractory to tocilizumab	Publikacja w języku hiszpańskim
9.	Franzetti 2020	Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in association with remdesivir in severe COVID-19: A case report	Metodyka badania – case report
10.	Gonzalez-Garcia 2020	Successful treatment of severe COVID-19 with subcutaneous anakinra as a sole treatment	Metodyka badania – case report
11.	Gotzinger 2020	COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study	Zbyt mała populacja przyjmująca lek (3 osoby)
12.	Iglesias-Julian 2020	High dose subcutaneous Anakinra to treat acute respiratory distress syndrome secondary to cytokine storm syndrome among severely ill COVID-19 patients	Metodyka badania – case series (9 pacjentów)
13.	Lee 2020	Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children	Za mała populacja przyjmująca lek (5 osób)
14.	Monteagudo 2020	Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome	Metodyka badania – case series; niewłaściwa populacja
15.	Navarro-Millan 2020	Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series	Metodyka badania – case series (14 pacjentów)
16.	Nemchad 2020	Cytokine storm and use of anakinra in a patient with COVID-19	Metodyka badania – case report

L.p.	Badanie	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
17.	Pontali 2020	Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease	Metodyka badania – case series (5 pacjentów)
18.	Steinhardt 2020	Biomarker-guided application of low-dose anakinra in an acute respiratory distress syndrome patient with severe COVID-19 and cytokine release syndrome	Metodyka badania – case report
19.	Zantah 2020	Anakinra and Intravenous IgG versus Tocilizumab in the Treatment of COVID-19 Pneumonia	Niewłaściwa interwencja – anakinrę stosowano łącznie z immunoglobulinami i.v.

Piśmiennictwo

- 1 Kyriazopoulou E. et al. Anakinra To Prevent Respiratory Failure In COVID-19. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.28.20217455>; version posted October 29, 2020
- 2 Huet T. et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *The Lancet Rheumatology*, vol 2, issue 7, E393-E400, July 01, 2020
- 3 Langer-Gould A. et al. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis.* 2020 Oct; 99: 291–297. Published online 2020 Aug 6. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.081
- 4 Cavalli G et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*, vol 2, issue 6, E325-E331, June 01, 2020
- 5 Narain S. et al. Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for COVID-19 'Cytokine Storm': A Retrospective Observational Cohort Study (6/9/2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3627337> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3627337>
- 6 Cauchois R et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences* Aug 2020, 117 (32) 18951-18953; DOI: 10.1073/pnas.2009017117
- 7 Talaie H et al. Is there any potential management against COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Daru.* 2020 Aug 18 : 1–13. doi: 10.1007/s40199-020-00367-4
- 8 Putman M. et al. Antirheumatic Disease Therapies for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthritis & Rheumatology*, First published: 02 August 2020 <https://doi.org/10.1002/art.41469>
- 9 Kyriazopoulou E, et al. Early Anakinra Treatment for COVID-19 Guided by Urokinase Plasminogen Receptor, medRxiv; <https://doi.org/10.1101/2021.05.16.21257283>
- 10 CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Mar;9(3):295-304. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7. Epub 2021 Jan 22.
- 11 https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2021/05/EUnetHTA-Covid-19_RCR07_ANAKINRA_v10.0.pdf
- 12 Dimopoulos G, et al. Favorable Anakinra Responses in Severe Covid-19 Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cell Host Microbe.* 2020;28(1):117– 123.e1.
- 13 Aouba A, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis* 2020:annrheumdis-2020-217706