



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ANAKINRA

INDICAȚIE: pentru tratamentul febrei mediteraneene familiale (FMF). Kineret trebuie administrat în asociere cu colchicină, dacă este cazul

Data depunerii dosarului

21.10.2022

Numărul dosarului

15196

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Anakinra
1.2. DC: Kineret 100 mg/0,67 ml soluție injectabilă în seringă preumplută
1.3 Cod ATC: L04AC03
1.4 Data eliberării APP: 8 martie 2002
1.5. Deținătorul de APP: SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM AB (publ) - Suedia
1.6. Tip DCI: DCI cunoscută cu indicație terapeutică nouă
1.7. Forma farmaceutică: soluție injectabilă în seringă preumplută

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă (injecție)
Concentrație	150 mg/ml
Calea de administrare	Administrare subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie x 28 seringi preumplute x 0,67 ml sol. inj. Cutie x 7 seringi preumplute x 0,67 ml sol. inj.

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Mărimea ambalajului	Cutie x 28 seringi preumplute x 0,67 ml sol. inj.	Cutie x 7 seringi preumplute x 0,67 ml sol. inj.
Concentrație	(150 mg/ml)	(150 mg/ml)
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (RON)	4018,32	1002,29
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (RON)	143,18	143,18

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică :

Febra mediteraneană familială (FMF)

Kineret este indicat pentru tratamentul febrei mediteraneene familiale (FMF). Kineret trebuie administrat în asociere cu colchicină, dacă este cazul.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Kineret trebuie început și supervizat de un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul FMF.



Doza recomandată pentru pacienți cu greutatea de minim 50 kg este de 100 mg/zi administrată prin injecție subcutanată. La pacienții cu greutatea sub 50 kg doza se stabilește în funcție de greutatea corporală, cu o doză recomandată de 1-2 mg/kg/zi.

Mod de administrare

Kineret se administrează prin injecție subcutanată.

Kineret este livrat gata de utilizare într-o seringă preumplută gradată. Seringa preumplută gradată permite doze cuprinse între 20 și 100 mg. Din moment ce doza minimă este de 20 mg, seringă nu este potrivită pentru pacienți copii cu o greutate sub 10 kg. Seringa preumplută nu trebuie agitată.

Se recomandă alternarea locurilor de injecție pentru a se evita disconfortul la locul de injecție. Răcirea locului de injecție, încălzirea lichidului injectabil la temperatura camerei, utilizarea tampoanelor reci (înainte și după injecție) și utilizarea de glucocorticoizi și antihistaminice locale după injecție pot atenua semnele și simptomele reacțiilor la locul injectării.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date la copii cu vârsta sub 8 luni. La copiii cu greutatea sub 50 kg doza se stabilește în funcție de greutatea corporală, cu o doză recomandată de 1-2 mg/kg/zi, la pacienții cu greutatea de 50 kg sau peste se administrează 100 mg/zi. La copiii cu răspuns inadecvat doza poate fi crescută până la 4 mg/kg/zi. Datele privind eficacitatea Kineret la copii cu FMF cu vârsta sub 2 ani sunt limitate.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh). Kineret trebuie administrat cu precauție la bolnavii cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (CLcr 60 - 89 ml/min). Kineret trebuie administrat cu precauție la bolnavii cu insuficiență renală moderată (CLcr 30 - 59 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (CLcr < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal, inclusiv dializă, trebuie avută în vedere administrarea dozei prescrise de Kineret o dată la două zile.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, DM Regulatory Consulting, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Anakinra și DC Kineret 100 mg/0,67 ml soluție injectabilă în seringă preumplută, pentru indicația terapeutică „Kineret este indicat pentru tratamentul febrei mediteraneene familiale (FMF). Kineret trebuie administrat în asociere cu colchicină, dacă este cazul”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7 din ordin, respectiv: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă.”

Nu au fost depuse: autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă, evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă sau dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.

Febra mediteraneană familială. Generalități. Principii de tratament

Febra mediteraneană familială (FMF) este o boală cu transmitere monogenică, autozomal recesivă, caracterizată prin episoade recurente, autolimitate de febră și inflamație a seroaselor ce asociază niveluri crescute ale ractanților de fază acută.

Febra mediteraneană familială era cunoscută în trecut ca „poliserozita recurentă benignă” sau „poliserozita paroxistică familială” și face parte din sindroamele autoinflamatoare ereditare, fiind cea mai răspândită dintre acestea, cu peste 10000 de pacienți afectați în întreaga lume.

Este cauzată de mutații ale MEFV (Mediterranean Fever), o genă cu 10 exoni, situată pe brațul scurt al cromozomului 16p13. Citokina proinflamatoare IL-1 β are un rol central în patogeneza FMF, fiind exprimată ca un precursor inactiv, care este scindat de caspaza-1 pentru a produce IL-1 β activ. Complexul inflamazom major implicat în activarea caspazei-1 și IL-1 β este criopirina sau inflamazomul NLRP3.

Episoadele de activitate ale FMF pot fi declanșate de stresul fizic și emoțional, expunerea la stimuli reci, alimente bogate în grăsimi, infecții, medicamente precum cisplatina și ciclul menstrual. De asemenea, un studiu publicat de Ozel și colab. publicat în 2005 a demonstrat o legătură între infecția cu *Helicobacter pylori* (HP) pozitiv și perioadele de activitate ale bolii.

FMF se caracterizează prin episoade de febră (38-40°C) cu durata de 1-3 zile, care nu răspund la antibioterapie, ci se remit spontan și sunt însoțite de reacții inflamatorii acute la nivelul seroaselor, precum pleura, peritoneul și membrana sinovială. 90% dintre pacienți prezintă primele simptome până la vârsta de 20 de ani.

Afectarea articulară apare adesea în copilărie, manifestându-se cel mai frecvent ca artrită monoarticulară care afectează genunchiul sau glezna. Durerea abdominală apare la un moment dat la aproape toți pacienții cu FMF, putând fi determinată de efuziunea peritoneală, efectele adverse ale colchicinei, amiloidoza gastro-intestinală, asocierea bolilor inflamatorii intestinale și vasculitei, iar uneori poate mima un abdomen chirurgical acut. Episoadele pleuritice pot evolua fără febră. Pericardita apare în 2,4% din cazuri. Durerea scrotală acută unilaterală apare la 5% dintre băieți. Patognomic pentru FMF este apariția eritemului erizipeloid (7-40% dintre cazuri), de obicei localizat pe fața dorsală a piciorului, gleznei sau treimii inferioare a gambei.

Cea mai gravă complicație a FMF este amiloidoza sistemică (tip AA), consecutive depunerii tisulare a unui produs al ractanșilor de fază acută, amiloidul seric A (SAA) în rinichi, glandele suprarenale, intestine, splină, plămân și testicule. Pacienții cu artrită recurentă sunt mai susceptibili să dezvolte amiloidoză secundară. Factorii de risc pentru amiloidoză includ: genotipul MEFV homozigot M694V, sexul masculin, un istoric familial pozitiv pentru amiloidoză și genotipul SAA1 α/α .



Înainte de utilizarea colchicinei, insuficiența renală datorată amiloidozei a fost cea mai frecventă cauză de deces. Dacă tratamentul nu este inițiat, evoluția amiloidozei în FMF este progresivă către insuficiență renală, de obicei în 3 până la 5 ani de la diagnostic, iar la acei pacienți supuși dializei sau transplantului renal care nu sunt tratați în mod adecvat, depunerea amiloidă va continua în rinichi sau alte organe transplantate.

Atacurile recurente de peritonită pot duce la aderențe intra-abdominale sau pelvine, rezultând complicații precum obstrucția intestinală, disfuncție ovulatorie și infertilitate la femei. La bărbați s-a constatat scăderea fertilității secundar azoospermiei ce poate să apară consecutiv amiloidozei testiculare.

Terapia de primă intenție pentru FMF este colchicine, cu administrare zilnică în doze de 1 până la 3 mg/zi, prevenind atât atacurile inflamatorii acute ale FMF cât și dezvoltarea amiloidozei sistemice. Efectele adverse majore care limitează administrarea colchicinei sunt gastro-intestinale (diaree, crampe, meteorism). Rareori colchicina poate determina supresia măduvei osoase și mioneuropatia; administrarea concomitentă de colchicină oral și intravenos a fost asociată cu toxicitate fatală.

În timpul tratamentului cu colchicină este important să nu se administreze medicamente care interacționează cu CYP 450 3A4 ca diltiazemul, eritromicina, claritromicina, cimetidina, ketoconazolul, rifampicina, fenobarbitalul, fenitoina, lovastatina și ciclosporina, fiind documentate chiar unele cazuri de toxicitate letală a colchicinei la pacienții tratați simultan cu macrolide.

Având în vedere secreția în exces a citokinelor proinflamatorii și interacțiunile majore ale pirinei și IL-1 β , tratamentele care inhibă IL-1 β au fost utilizate la pacienții care nu răspund sau nu au toleranță la dozele terapeutice de colchicină.

Astfel anakinra a ameliorat simptomele clinice și a normalizat reactanții de fază acută, indicând o reducere a riscului de apariție a amiloidozei secundare de tip AA.

Figura 1. Recomandările EULAR pentru managementul FMF

Recommendation	A	LoE	GR
01. Ideally, FMF should be diagnosed and initially treated by a physician with experience in FMF	7.6	5	D
02. The ultimate goal of treatment in FMF is to reach complete control of unprovoked attacks and minimising subclinical inflammation in between attacks	9.3	4	C
03. Treatment with colchicine should start as soon as a clinical diagnosis is made	8.9	1b	A
04. Dosing can be in single or divided doses, depending on tolerance and compliance	9.4	5	D
05. The persistence of attacks or of subclinical inflammation represents an indication to increase the colchicine dose	9.7	3	C
06. Compliant patients not responding to the maximum tolerated dose of colchicine can be considered non-respondent or resistant; alternative biological treatments are indicated in these patients	9.8	2b	B
07. FMF treatment needs to be intensified in AA amyloidosis using the maximal tolerated dose of colchicine and supplemented with biologics as required	9.5	2b	C
08. Periods of physical or emotional stress can trigger FMF attacks, and it may be appropriate to increase the dose of colchicine temporarily	7.6	5	D
09. Response, toxicity and compliance should be monitored every 6 months	8.6	5	D
10. Liver enzymes should be monitored regularly in patients with FMF treated with colchicine; if liver enzymes are elevated greater than twofold the upper limit of normal, colchicine should be reduced and the cause further investigated	8.4	5	D
11. In patients with decreased renal function, the risk of toxicity is very high, and therefore signs of colchicine toxicity, as well as CPK, should be carefully monitored and colchicine dose reduced accordingly	9.3	4	C
12. Colchicine toxicity is a serious complication and should be adequately suspected and prevented	9.4	4	C
13. When suspecting an attack, always consider other possible causes. During the attacks, continue the usual dose of colchicine and use NSAID	9.5	2b	C
14. Colchicine should not be discontinued during conception, pregnancy or lactation; current evidence does not justify amniocentesis	9.3	3	C
15. In general, men do not need to stop colchicine prior to conception; in the rare case of azoospermia or oligospermia proven to be related to colchicine, temporary dose reduction or discontinuation may be needed	8.2	3	C
16. Chronic arthritis in a patient with FMF might need additional medications, such as DMARDs, intra-articular steroid injections or biologics	9.5	2b	C
17. In protracted febrile myalgia, glucocorticoids lead to the resolution of symptoms; NSAID and IL-1-blockade might also be a treatment option; NSAIDs are suggested for the treatment of exertional leg pain	9.3	2b	C
18. If a patient is stable with no attacks for more than 5 years and no elevated APR, dose reduction could be considered after expert consultation and with continued monitoring	8.0	5	D

A, agreement (/10); APR, acute phase reactants; CPK, creatinine phosphokinase; DMARDs, disease modifying antirheumatic drugs; EULAR, European League Against Rheumatism; FMF, familial Mediterranean fever; IL-1, interleukin 1; LoE, level of evidence; NSAID, non steroidal anti inflammatory drugs.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea Kineret în tratamentul pacienților cu FMF rezistentă la colchicină a fost demonstrată în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, publicat, cu o perioadă de tratament de 4 luni. Rezultatele de eficacitate primară au fost reprezentate de numărul de episoade pe lună și numărul de pacienți cu o medie < 1 episod pe lună. Au fost înrolați 25 pacienți cu FMF rezistentă la colchicină; 12 pacienți randomizați pentru a li se administra Kineret și 13 pacienți randomizați pentru a li se administra placebo. Numărul mediu de episoade per pacient, pe lună a fost semnificativ mai redus în rândul celor cărora li se administra Kineret (1,7) în comparație cu placebo (3,5). Numărul de pacienți cu < 1 episod pe lună a fost semnificativ mai crescut în grupul cu Kineret; 6 pacienți în comparație cu niciunul în grupul cu placebo.

Datele suplimentare publicate în cazul pacienților cu FMF cu intoleranță la colchicină sau FMF rezistentă la colchicină au demonstrat că efectul clinic al Kineret este evident atât la nivelul simptomelor clinice ale episoadelor, cât și cu privire la valorile reduse ale markerilor inflamatori, cum sunt PCR și SAA. În studiile publicate, profilul de siguranță al anakinra la pacienții cu FMF a fost în general similar cu cel de la alte indicații.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 18 noiembrie 2020, consideră că **beneficiul real** al terapiei cu medicamentul cu DCI Anakinra și DC Kineret 100 mg/0,67 ml soluție injectabilă în seringă preumplută pentru pacienții cu febră familială mediteraneană este **important doar** în caz de rezistență, intoleranță sau contraindicații la tratamentul cu colchicină.

Conform protocolului francez de diagnostic și tratament (elaborat în 2013) și conform recomandărilor EULAR (din 2016), colchicina este eficientă în prevenirea crizelor și a amiloidozei. Este recomandată de primă intenție și trebuie luată zilnic pe viață.

Tratamentul cu Kineret/Anakinra este tratament de linia a 2-, la fel ca Ilaris/Canakinumab.

ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Pe site-ul NICE nu există un raport de evaluare a tratamentului cu Kineret/Anakinra în FMF.

SMC - Scottish Medical Consortium

Pe site-ul SMC nu este publicat un raport de evaluare a tratamentului cu Kineret/Anakinra în FMF pentru că deținătorul autorizației de punere pe piață nu a depus o cerere de evaluare pentru această indicație.

IQWIG/G-BA

IQWIG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Pe site-ul IQWIG nu există un raport de evaluare a tratamentului cu Kineret/Anakinra în FMF.

G-BA der Gemeinsame Bundesausschuss

Pe site-ul G-BA nu există un raport de evaluare a tratamentului cu Kineret/Anakinra în FMF.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Anakinra este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în **20** state membre ale Uniunii Europene, respectiv Austria, Belgia, Cipru (rambursare individuală), Cehia (rambursare individuală), Croația, Danemarca, Estonia (rambursare individuală), Finlanda, Franța, Germania, Italia, Letonia (rambursare individuală), Lituania (rambursare individuală), Luxemburg, Malta, Slovenia (rambursare individuală), Spania, Suedia, Țările de Jos, Ungaria (rambursare individuală) și în Marea Britanie.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni.

Crizele repetate de inflamație pot duce la depunerea sistemică a amiloidului AA, mai ales la nivelul rinichiului, făcând febra familială mediteraneană o boală amenințătoare de viață. Înaintea utilizării colchicinei, insuficiența renală datorată amiloidozei a fost cea mai frecventă cauză de deces. Dacă tratamentul nu este inițiat, evoluția amiloidozei în FMF este progresivă către insuficiență renală, de obicei în 3 până la 5 ani de la diagnostic.

4.2 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

Având în vedere secreția în exces a citokinelor proinflamatorii și interacțiunile majore ale pirinei și IL-1 β , tratamentele care inhibă IL-1 β au fost utilizate la pacienții care nu răspund sau nu au toleranță la dozele terapeutice de colchicină.

Astfel anakinra a ameliorat simptomele clinice și a normalizat reactanții de fază acută, indicând o reducere a riscului de apariție a amiloidozei secundare de tip AA.

4.3 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale.

Site-ul OrphaNet încadrează febra familială mediteraneană ca boală rară, cu o prevalență de 1-5/10000. Anakinra este un antagonist al receptorilor de interleukină-1 uman (r-metHuIL-1ra) produs în celule de *Escherichia coli* prin tehnologie ADN recombinant.

Anakinra neutralizează activitatea biologică a interleukinei-1 α (IL-1 α) și a interleukinei-1 β (IL-1 β) prin inhibarea competitivă a legării acestora de receptorul de tip I al interleukinei-1 (IL-1RI). Interleukina-1 (IL-1) este o citokină importantă pro-inflamatoare care mediază multe răspunsuri celulare, inclusiv cele importante în inflamația sinovială.

La pacienții cu FMF, mutația codificării genei MEFV pentru pirină duce la funcționarea defectuoasă și supraproducerea de interleukină-1 β (IL-1 β) la nivelul inflamazomului FMF. FMF netratată este caracterizată prin creșterea PCR și SAA. Administrarea Kineret are ca rezultat o reducere a numărului de reactanți de fază acută, de exemplu proteina C reactivă (PCR) și amiloidul seric A (SAA).

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Punctajul obținut a fost acordat pentru indicația terapeutică a medicamentului Anakinra/Kineret:

„pentru tratamentul febrei mediteraneene familiale (FMF) în caz de rezistență, intoleranță sau contraindicații la tratamentul cu colchicină”

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS (#)	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport	0
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	0
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	70

(#) Cele 15 puncte se acordă pentru tratamentul pacienților cu FMF care prezintă rezistență, intoleranță sau contraindicații la tratamentul cu colchicină

DETM nu poate acorda 15 puncte pentru NICE și pentru IQWIG/G-BA, deși Anakinra/Kineret este rambursat în Marea Britanie și Germania, pentru că autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 pentru altă indicație, respectiv poliartrita reumatoidă la adulți cu răspuns inadecvat la administrarea de metotrexat în monoterapie. Menționăm că indicația pentru care este evaluat medicamentul, respectiv febra familială mediteraneană, a fost autorizată în 28 aprilie 2020.

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Anakinra și DC Kineret 100 mg/0,67 ml soluție injectabilă în seringă preumplută, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **includere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C, SECȚIUNEA C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință.**

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață a depus la dosar declarația de exprimare a intenției de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Anakinra și DC Kineret 100 mg/0,67 ml soluție injectabilă în seringă preumplută, **pentru tratamentul febrei mediteraneene familiale (FMF), în cazul pacienților cu rezistență, intoleranță sau contraindicații la tratamentul cu colchicină.**

Referințe bibliografice:

1. RCP Kineret (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211217154390/anx_154390_ro.pdf)
2. Raport HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18838_KINERET_FM_FIC_EI_AvisDef_CT18838.pdf)
3. EPAR Kineret (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kineret-h-c-363-ii-0070-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
4. Raport HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18838_KINERET_FM_FIC_EI_AvisDef_CT18838.pdf)
5. Recomandările EULAR pentru Managementul FMF (<https://ard.bmi.com/content/75/4/644>)



6. *Articol Anakinra, o nouă abordare terapeutică pentru copiii cu febră familială mediteraneană rezistentă la colchicină*
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297319X08001097?via%3Dihub>)
7. *ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, Publicat în M.Of. Nr. 364/28.04.2023*
8. *ORDIN Nr. 443 din 23 februarie 2022 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, Publicat în M.Of. Nr. 371/02.05.2023*

Raport finalizat in data de: 15.05.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu