



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ANAKINRA

INDICAȚIE: adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de 8 luni și peste cu o greutate corporală de 10 kg sau peste pentru tratamentul bolii Still, inclusiv artrită juvenilă idiopatică sistemică (AJIS) și boala Still cu debut la vârsta adultă (BSVA), cu caracteristici sistemice active de activitate moderată până la crescută a bolii sau la pacienții cu activitate continuă a bolii după tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau glucocorticoizi.

Kineret poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu alte antiinflamatoare și medicamente antireumatice de modificatoare ale bolii (DMARD)

Data depunerii dosarului

21.10.2022

Numărul dosarului

15197

PUNCTAJ: 85



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: *enrimea ambalajului*

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

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

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

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică :

Boala Still

Kineret este indicat la adulți, adolescenți, copiii și sugari cu vârsta de 8 luni și peste cu o greutate corporală de 10 kg sau peste pentru tratamentul bolii Still, inclusiv artrită juvenilă idiopatică sistemică (AJIS) și boala Still cu debut la vârsta adultă (BSVA), cu caracteristici sistemice active de activitate moderată până la crescută a bolii sau la pacienții cu activitate continuă a bolii după tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau glucocorticoizi. Kineret poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu alte antiinflamatoare și medicamente antireumatice de modificatoare ale bolii (DMARD).



Doze și mod de administrare

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

Doza recomandată pentru pacienții 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 inițială de 1-2 mg/kg/zi. Răspunsul la tratament trebuie evaluat după 1 lună. În caz de manifestări sistemice persistente, doza poate fi ajustată la copii sau medicul curant trebuie să reevalueze continuarea tratamentului cu Kineret.

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

Pacienți vârstnici (≥ 65 de ani)

Datele privind pacienții vârstnici sunt limitate. Nu se așteaptă să fie necesare ajustări ale dozei.

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 inițială 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.

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 la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de 8 luni și peste cu o greutate corporală de 10 kg sau peste pentru tratamentul bolii Still, inclusiv artrită juvenilă idiopatică sistemică (AJIS) și boala Still cu debut la vârsta adultă (BSVA), cu caracteristici sistemice active de activitate

moderată până la crescută a bolii sau la pacienții cu activitate continuă a bolii după tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau glucocorticoizi.

Kineret poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu alte antiinflamatoare și medicamente antireumatice de modificatoare ale bolii (DMARD)”, 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.

Boala Still. Generalități. Principii de tratament

Boala Still a adultului este o boală inflamatorie sistemică rară, cu etiologie incomplete elucidate, caracterizată prin febră, rash tranzitor, artrită și implicare multiorganică, care apare de obicei la adultul tânăr. Artrita idiopatică juvenilă sistemică și boala Still a adultului sunt boli rare sistemice a căror patogeneză nu este pe deplin cunoscută. Acești doi termeni corespund aceleiași boli, boala Still, factorul de diferențiere fiind vârsta de debut a bolii (prin convenție, boala la adulți începe de la vârsta de 16 ani); artrita idiopatică juvenilă reprezintă un grup heterogen de afecțiuni, care cuprinde toate formele de artrită ce debutează înainte de vârsta de 16 ani și persistă maim ult de 6 săptămâni.

Reprezintă o afecțiune rară, cu o incidență de 1-3 cazuri la 1 milion care poate surveni la orice vârstă, fiind descrise două vârfuri de apariție, între 16-25 de ani și 36-46 de ani, afectând în mod egal femeile și bărbații.

Etiologia rămâne incomplet elucidată, fiind considerată o boală cu determinism multifactorial în care intervin factori infecțioși, anomalii immune în contextual unui teren genetic predispozant.

Febra, prezentă atât la debut, cât și în perioadele de activitate a bolii, survine în a 2-a parte a zilei, cu valori ce depășesc 39°C, este autorezolutivă și se poate prelungi pe o perioadă variabilă, în general de o săptămână. Se asociază cu afectarea marcată a stării de sănătate și cu scădere ponderală.

Afectarea articulară, reprezentată de artralgiile sau artrita apare simultan cu episoadele febrile, este inițial de tip oligoarticular, cu timpul devenind poliarticulară, similar artritei reumatoide, însă ceea ce o deosebește de aceasta este anchiloză pumnului care este caracteristică bolii Still, în absența distrucțiilor MCF și IFP.

Rash-ul cutanat roz-somon, nepruriginos, se întâlnește la majoritatea pacienților în timpul perioadelor febrile sau după dușuri calde, fiind localizat predominant la nivelul trunchiului și membrilor.

Alte manifestări care pot fi întâlnite în boala Still sunt odinofagia sau faringita nebacteriană, limfadenopatiile simetrice laterocervicale, splenomegalia, durerile abdominale, pericardita, pleurezia, afectarea renală interstițială, meningita.

Evoluția și prognosticul bolii diferă de la un pacient la altul, fiind descrise 3 modalități evolutive ale bolii Still:

- Unii pacienți pot dezvolta un singur episod în care predomină febra, rash-ul și hepato-splenomegalia, cu răspuns prompt la tratament și cu rezoluție complete în decurs de un an;
- Uneori pot surveni mai multe astfel de episoade cu remisiuni complete între exacerbări, cu durată mai scurtă între acutizări;
- Evoluția în final spre cronicizare, cu simptomatologie persistentă care apare la interval de câteva săptămâni sau luni, formă care se caracterizează în principal prin pusee febrile și afectare articulară severă cu potențial evolutive spre anchiloză.

Rar boala Still se poate complica prin sindromul de activare macrofagică, cu prognostic infaust.

Diagnosticul bolii Still este unul clinic, însă profilul bio-umoral reflectă sindromul inflamator, cu creșterea marcată a reactanților de fază acută. Au fost propuse mai multe criterii de clasificare pentru boala Still a adultului, de actualitate fiind criteriile de clasificare *Yamaguchi* din 1992 care necesită prezența a 5 sau mai multe criterii, dintre care obligatoriu 2 majore. Mai recent, Fautrel prezintă o nouă propunere de criterii de clasificare, în care este inclusă și dozarea feritinei glicozilate, pentru diagnostic fiind necesare 4 criterii majore sau 3 criterii majore și 2 minore.

Criteriile Yamaguchi

Criterii majore

Febră $\geq 39^{\circ}\text{C}$ intermitentă cu durată ≥ 1 săptămână
Artralгии și/sau artrită cu durată ≥ 2 săptămâni
Rash cutanat nepruriginos macular sau maculopapular, roz-somon localizat pe trunchi sau member
Leucocitoză ($\geq 10000/\text{mm}^3$) cu cel puțin 80% granulocite

Criterii minore

Faringită/faringodinie
Limfadenopatie
Hepatomegalie/splenomegalie
Creșteri ale transaminazelor
Anticorpi antinucleari și factor reumatoid negativ

Criterii de excludere

Infecții
Tumori maligne
Alte boli reumatice

Criteriile Fautrel

Criterii majore

Febră intermitentă $\geq 39^{\circ}\text{C}$

Artralгии

Eritem tranzitor

Faringită

Polimorfonucleare neutrofile $\geq 80\%$

Feritină glicozilată $\leq 20\%$

Criterii minore

Eritem maculopapular

Leucocite $> 10000/\text{mm}^3$

Opțiunile terapeutice ale bolii Still depend de severitatea afectării și de gradul de activitate, folosindu-se monoterapiei sau terapii combinate.

Antiinflamatoarele non-steroidiene (AINS) în monoterapie sau asociate cu antialgice, sunt utilizate încă de la debut, pentru formele cu afectare articulară, însă de cele mai multe ori nu sunt suficiente, astfel încât este necesară administrarea de glucocorticoizi. Dacă răspunsul nu este semnificativ în primele 2 luni de tratament, se recomandă inițierea medicației remissive sintetice, cel mai frecvent metotrexat. În lipsa răspunsului la metotrexat în doză maximal, se poate asocia terapia biologică cu blocați ai receptorului pentru IL-1 – anakinra, blocați ai receptorului pentru IL-6 – tocilizumab, blocați de TNF alpha – infliximab, etanercept, anticorpi monoclonali împotriva IL-1 β – canakinumab, anticorpi monoclonali anti CD-20 – rituximab.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Kineret în tratamentul bolii Still (AJIS și BSVA) au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 11 pacienți (cu vârste cuprinse între 1 și 51 ani) tratați timp de 12 săptămâni, dintre care la 6 pacienți s-a administrat Kineret. Kineret a fost eficace în tratamentul bolii Still, după cum s-a demonstrat prin superioritatea față de placebo în ceea ce privește răspunsul ACR30 al criteriului final principal de evaluare, cu absența febrei în Săptămâna 2 (valoarea $p = 0,0022$). Eficacitatea demonstrată a Kineret în ceea ce privește răspunsurile ACR30, ACR50, ACR70 și ACR90 în Săptămâna 2 a fost susținută pe tot parcursul perioadei de tratament de 12 săptămâni. În cadrul studiului nu au existat constatări relevante neașteptate privind siguranța, iar rezultatele au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al Kineret.

Siguranța și eficacitatea au fost demonstrate în cadrul unui studiu randomizat, controlat, publicat, efectuat la 24 pacienți cu AJIS tratați cu Kineret timp de până la 1 an. După o fază în regim orb cu durata de 1 lună, 8 pacienți din 12 din grupul tratat cu Kineret au fost identificați ca respondenți cu ACRpedi30 modificat, comparativ cu 1 pacient

din 12 din grupul cu placebo. În același moment temporal, 7 pacienți din 12 din grupul tratat cu Kineret au fost clasificați ca respondenți cu ACRpedi50 și 5 pacienți din 12 ca ACRpedi70, comparativ cu niciun pacient din grupul cu placebo. 16 pacienți au finalizat faza ulterioară în regim deschis și din 7 respondenți în luna 12, 6 au oprit tratamentul cu glucocorticoizi și 5 au avut boală inactivă.

În cadrul unui studiu de cohortă prospectiv, necontrolat, observațional, publicat, efectuat la 20 pacienți cu AJIS cu debut recent. Kineret a fost utilizat ca tratament inițial după lipsa răspunsului la AINS, însă înainte de utilizarea DMARD, glucocorticoizilor sistemici sau a altor medicamente biologice. Tratamentul cu Kineret a determinat normalizarea temperaturii corporale la 18 pacienți din 20. La controlul de monitorizare de 1 an, 18 pacienți din 20 au prezentat cel puțin un răspuns ACRpedi70 adaptat, iar 17 pacienți din 20 au atins un răspuns ACRpedi90 adaptat, precum și boală inactivă.

Un studiu non-intervențional de evaluare a siguranței, efectuat la 306 pacienți copii și adolescenți cu boala Still, a confirmat profilul de siguranță pe termen lung al Kineret, fără constatări noi privind siguranța. Aproximativ jumătate (46,1%) dintre pacienți au fost tratați continuu cu Kineret timp de cel puțin 1 an, iar 28,1% timp de cel puțin 2 ani. Modelul și frecvența evenimentelor adverse, inclusiv ale evenimentelor adverse grave, au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al Kineret. În general, incidența evenimentelor adverse a fost cea mai mare în primele 6 luni de tratament și considerabil mai scăzută în perioadele ulterioare. Nu au existat decese în timpul tratamentului cu Kineret. Câțiva pacienți au încetat tratamentul din cauza evenimentelor adverse. Principalul motiv de încetare a administrării Kineret l-a constituit lipsa eficacității; cu toate acestea, al doilea cel mai frecvent motiv de încetare a administrării l-a constituit remisia bolii. Tratamentul pe termen lung cu Kineret la pacienții cu AJIS a fost bine tolerat, fără nicio creștere globală a ratei incidenței evenimentelor adverse, inclusiv SAM, în timp.

Siguranța și eficacitatea Kineret comparativ cu DMARD au fost raportate în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, în regim deschis, publicat, cu durata de 24 săptămâni, efectuat la 22 pacienți cu BSVA refractară, dependentă de glucocorticoid. În Săptămâna 24, 6 pacienți din 12 cărora li se administra Kineret au prezentat remisie, comparativ cu 2 pacienți din 10 cărora li se administrau DMARD. Pe parcursul unei faze de extensie în regim deschis, conversia sau suplimentarea tratamentului cu comparator a fost posibilă dacă ameliorarea nu a survenit în interval de 24 săptămâni. 17 pacienți au finalizat faza de extensie în regim deschis (Săptămâna 52), iar dintre aceștia 7 din 14 pacienți tratați cu Kineret și 2 din 3 pacienți tratați cu DMARD au prezentat remisie la momentul temporal respectiv.

Datele suplimentare publicate în cazul bolii Still arată că Kineret induce o remisie rapidă a caracteristicilor sistemice, de exemplu febră, erupție cutanată tranzitorie și creșterea reactivilor în faza acută. În multe cazuri, dozele de glucocorticoid pot fi reduse după inițierea tratamentului cu Kineret.

EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 12 martie 2019, 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 adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de 8 luni și peste cu o greutate corporală de 10 kg sau peste pentru tratamentul bolii Still, inclusiv artrită juvenilă idiopatică sistemică (AJIS) și boala Still cu debut la vârsta adultă (BSVA), cu caracteristici sistemice active de activitate moderată până la crescută a bolii sau la pacienții cu activitate continuă a bolii după tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau glucocorticoizi, este **important**.

ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Raportul NICE publicat în data de 31 martie 2021 recomandă administrarea anakinra *la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de 8 luni și peste cu o greutate corporală de 10 kg sau peste pentru tratamentul bolii Still, inclusiv artrită juvenilă idiopatică sistemică (AJIS) și boala Still cu debut la vârsta adultă (BSVA), cu caracteristici sistemice active de activitate moderată până la crescută a bolii sau la pacienții cu activitate continuă a bolii după tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau glucocorticoizi, cu restricții*. Este recomandat doar pentru:

- Pacienții cu boală Still cu debut la adult, care au răspuns inadecvat la 2 sau mai multe medicamente antireumatice convenționale modificatoare de boală (cDMARD)
- Pacienții cu artrită juvenilă idiopatică sistemică la copii de 8 luni și peste cu o greutate de 10 kg sau mai mult care nu au răspuns la cel puțin 1 antireumatic convențional (cDMARD).

SMC - Scottish Medical Consortium

Conform raportului publicat pe site-ul SMC în data de 8 octombrie 2018 anakinra (kineret) este aprobat pentru administrare în Scoția *la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de 8 luni și peste cu o greutate corporală de 10 kg sau peste pentru tratamentul bolii Still, inclusiv artrită juvenilă idiopatică sistemică (AJIS) și boala Still cu debut la vârsta adultă (BSVA), cu caracteristici sistemice active de activitate moderată până la crescută a bolii sau la pacienții cu activitate continuă a bolii după tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau glucocorticoizi. Kineret poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu alte antiinflamatoare și medicamente antireumatice de modificatoare ale bolii (DMARD).*

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 boala Still.

G-BA der Gemeinsame Bundesausschuss

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

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 **23 de** state, membre ale Uniunii Europene, respectiv Austria, Belgia, Cipru, Cehia (rambursare individuală), Croația (rambursare individuală), Danemarca, Estonia (rambursare individuală), Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia (rambursare individuală), Lituania (rambursare individuală), Luxemburg, Malta, Slovacia (rambursare individuală), 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.

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.

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 boala Still a adultului ca boală rară, cu o prevalență de 1-9/100000. 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.

Evoluția și prognosticul bolii diferă de la un pacient la altul, fiind descrise 3 modalități evolutive ale bolii Still: unii pacienți pot dezvolta un singur episod în care predomină febra, rash-ul și hepato-splenomegalia, cu răspuns prompt la tratament și cu rezoluție completă în decurs de un an; uneori pot surveni mai multe astfel de episoade cu remisiuni complete între exacerbări, cu durată mai scurtă între acutizări; evoluția în final spre cronicizare, cu simptomatologie persistentă care apare la interval de câteva săptămâni sau luni, formă care se caracterizează în principal prin pusee febrile și afectare articulară severă cu potential evolutive spre anchiloză.

Rar boala Still se poate complica prin sindromul de activare macrofagică, cu prognostic infaust. Acesta se caracterizează printr-un răspuns imun exagerat, dar ineficient, determinând o afectare severă a funcției citotoxice care duce la o activare excesivă a celulelor implicate în hipersecreția de citokine proinflamatoare.

Sindromul de activare macrofagică reprezintă o afecțiune severă, amenințătoare de viață, astfel încât recunoașterea rapidă a manifestărilor clinice și de laborator, precum și intervenția terapeutică imediată sunt imperative. Au fost propuse criteriile de clasificare:

Criterii clinice: afectarea sistemului nervos central (iritabilitate, dezorientare, letargie, cefalee, convulsii, comă); sindrom hemoragipar (purpură, sângerări gingivale); hepatomegalie (3 cm sub rebordul costal).

Criterii de laborator: trombocitopenie; niveluri crescute ale GOT (> 59 U/L); leucopenie; hipofibrinogenemie (2,5 g/l).

Criteriu histopatologic: evidențierea hemofagocitozei macrofagice la nivelul măduvei osoase. Puncția biopsie este necesară doar în incertitudine diagnostică.

Eficacitatea tratamentului cu anakinra la pacienții cu boală Still cu debut pediatric sau la vârsta adultă a fost citată în mai multe publicații:

- Vastert et. Al, *Anakinra in children and adults with Still's disease*, publicat în [Rheumatology \(Oxford\)](#). 2019 Nov; 58 (Suppl 6): vi9–vi22, care a analizat 27 de studii care au inclus pacienți cu boala Still din toate grupele de vârstă, cu diferite simptome și grade de severitate a bolii. Majoritatea pacienților au primit tratament anterior cu glucocorticoizi, metotrexat și alte cDMARD înainte de inițierea tratamentului cu anakinra. Anakinra a fost adesea utilizată la un subgrup de pacienți refractari care nu au răspuns bine la MTX și, altfel, ar fi necesitat doze inacceptabil de mari de GC pentru terapia pe termen lung. În câteva studii, anakinra a fost administrată ca terapie de primă linie. Mai multe definiții ale răspunsului la tratament au fost utilizate în boala Still, ceea ce a îngreunat compararea rezultatelor din diferite studii clinice. La copii și adolescenți, boala clinic inactivă (CID) a fost utilizată în mod regulat ca măsură de rezultat al eficacității.

CID este definită ca absența artritei active, absența manifestărilor sistemice, absența uveitei, VSH normal (≤ 20 mm/h) și evaluarea globală a medicului care indică nicio activitate a bolii. Alternativ, au fost utilizate criteriile ACR Pedi, ACR Pedi 50 fiind cel mai relevant din punct de vedere clinic.

Un răspuns semnificativ clinic la anakinra, adică fie un răspuns ACR Pedi 50, fie CID, a fost atins la 23-88% dintre pacienți. Pe baza datelor prezentate în studiu, blocarea căii IL-1 de către anakinra pare să ofere un răspuns dramatic,

rapid și susținut la o proporție substanțială a pacienților Still, indiferent de vârstă. Lipsa răspunsului este rară, cel puțin în stadiul incipient al bolii, și ar trebui să conducă la reconsiderarea diagnosticului bolii Still.

- Ortiz-Sanjuán et. Al, *Efficacy of Anakinra in Refractory Adult-Onset Still's Disease Multicenter Study of 41 Patients and Literature Review*, publicat în *Medicine*(Baltimore)-2015 Sep;94(39):e1554, studiu deschis, retrospectiv, multicentric. Anakinra a fost utilizat ca urmare a lipsei eficacității cDMARDS (și în unele cazuri a cel puțin unui bDMARDS). Au fost recrutați patruzeci și unu de pacienți (26 femei/15 bărbați). Ei au avut o vârstă medie de 34,4 ± 14 ani și o durată AOSD mediană [intercuartil (IQR)] de 3,5 [2-6] ani înainte de inițierea anakinra. După un an de tratament, frecvența manifestărilor articulare, cutanate și sistemice a scăzut semnificativ, la fel și doza de prednison necesară. Tratamentul cu anakinra este asociat cu îmbunătățirea, clinică și de laborator, rapidă și menținută, chiar și la cei care nu răspund la alți agenți biologici.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este 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	
2.1. 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 avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
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	85

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 boala Still, a fost autorizată în 6 aprilie 2018.

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 **inclusiune necondiționată** 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.

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 *adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de 8 luni și peste cu o greutate corporală de 10 kg sau peste pentru tratamentul bolii Still, inclusiv artrită juvenilă idiopatică sistemică (AJIS) și boala Still cu debut la vârsta adultă (BSVA), cu caracteristici sistemice active de activitate moderată până la crescută a bolii sau la pacienții cu activitate continuă a bolii după tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau glucocorticoizi. Kineret poate fi administrat în monoterapie sau în asocieri cu alte antiinflamatoare și medicamente antireumatice de modificatoare ale bolii (DMARD).*

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-17195_KINERET_PIC_EIT_Avis2_CT17195.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 NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta685/resources/anakinra-for-treating-stills-disease-pdf-82609381733317>)
5. Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3764/anakinra-kineret-final-sept-2018-amended-021018-for-website.pdf>)
6. 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. 687/31.07.2020
7. 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. 1.248/23.12.2022
8. Studiul Efficacy of Anakinra in Refractory Adult-Onset Still's Disease: Multicenter Study of 41 Patients and Literature Review (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26426623/>)
9. Studiul Anakinra in children and adults with Still's disease (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31769856/>)

Raport finalizat in data de: 12.05.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu