

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CANAKINUMABUM

INDICAȚIE: Sindroame febrile periodice

Ilaris este indicat pentru tratamentul sindroamelor febrile autoinflamatorii periodice, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă:

Sindroame periodice asociate cu criopirină

Ilaris este indicat pentru tratamentul sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS), incluzând:

- *Sindromul Muckle-Wells (MWS)*
- *Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul infantil neurologic, cutanat și articular cronic (CINCA)*
- *Forme severe ale sindromului familial autoimun inflamator la rece (FCAS)/sindromului familial al urticariei la rece (FCU), care se manifestă prin alte semne și simptome, în afară de urticaria indusă de frig.*

Data depunerii dosarului

25.06.2021

Numărul dosarului

11710

PUNCTAJ: 90 de puncte



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Canakinumabum

1.2. DC: Ilaris 150 mg/ml soluție injectabilă

1.3. Cod ATC: L04AC08

1.4. Data primei autorizări: 2009

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrație	150 mg/ml
Calea de administrare	injectare subcutanată
Mărimea ambalajului	cutie cu un flacon x 1 ml soluție injectabilă

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022, actualizat, cu ultima completare din data de 28.04.2022

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	51942,52 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	51942,52 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Ilaris 150 mg/ml soluție injectabilă

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Sindroame febrile periodice Ilaris este indicat pentru tratamentul sindroamelor febrile autoinflamatorii periodice, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă: Sindroame periodice asociate cu criopirină Ilaris este indicat pentru tratamentul sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS), incluzând: • Sindromul Muckle-Wells (MWS) • Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul infantil neurologic, cutanat și articular cronic (CINCA) • Forme severe ale sindromului familial autoimun inflamator la rece (FCAS)/sindromului familial al urticariei la rece (FCU), care se manifestă prin alte semne și simptome, în afară de urticaria indusă de frig.	CAPS: Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste Doza inițială recomandată de canakinumab pentru pacienții cu CAPS este: Adulți, adolescenți și copii ≥ 4 ani: • 150 mg pentru pacienții cu greutate corporală > 40 kg • 2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 15 kg și ≤ 40 kg • 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 7,5 kg și < 15 kg Copii cu vârsta de 2 până la < 4 ani: 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 7,5 kg Această doză se administrează la intervale de opt săptămâni, prin injectare subcutanată.	Durata medie a tratamentului nu este specificată. Administrarea în continuare a tratamentului cu canakinumab la pacienții care nu prezintă o îmbunătățire clinică trebuie reconsiderată de medicul curant.

Alte informații din RCP Ilaris 150 mg/ml

La pacienții cărora li se administrează o doză inițială 150 mg sau 2 mg/kg, dacă nu se obține niciun răspuns clinic satisfăcător (vindecarea erupțiilor cutanate și a altor simptome inflamatorii generalizate) după 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi luată în considerare administrarea unei a doua doze de canakinumab de 150 mg sau 2 mg/kg.

Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie menținută schema terapeutică intensivă cu doze de 300 mg sau 4 mg/kg administrate la intervale de 8 săptămâni.

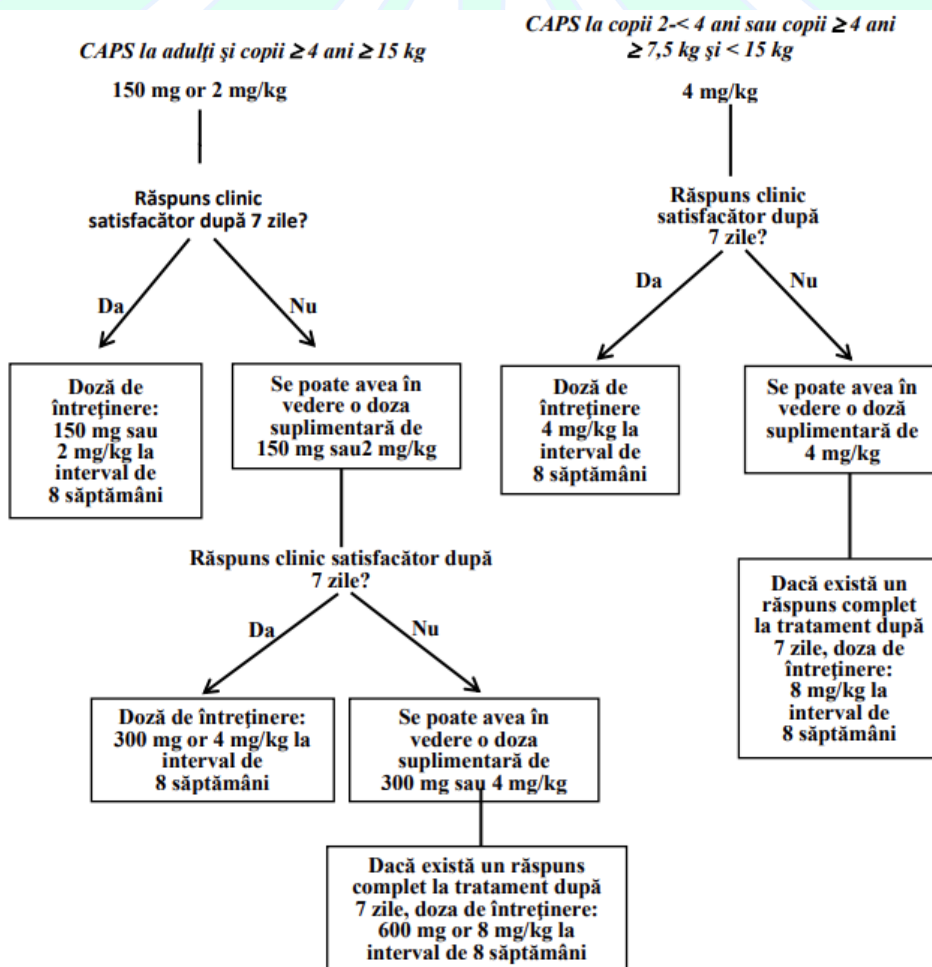
Dacă nu a fost obținut un răspuns satisfăcător după 7 zile de la administrarea acestei doze crescute, poate fi avută în vedere o a treia doză de canakinumab de 300 mg sau 4 mg/kg.

Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie avută în vedere menținerea schemei de tratament cu doze crescute de 600 mg sau 8 mg/kg la intervale de 8 săptămâni în funcție de evaluarea clinică individuală.

La pacienții cu o doză inițială de 4 mg/kg, dacă nu s-a obținut un răspuns satisfăcător după 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi avută în vedere o a doua doză de canakinumab 4 mg/kg.

Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie avută în vedere menținerea schemei de tratament cu doze crescute de 8 mg/kg la intervale de 8 săptămâni în funcție de evaluarea clinică individuală.

Experiența clinică cu privire la administrarea dozelor la intervale de mai puțin de 4 săptămâni sau la doze peste 600 mg sau 8 mg/kg este limitată.



Vârșnici: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică: Ilaris nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Totuși, experiența clinică la astfel de pacienți este limitată.

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

HAS- Haute Autorité de Santé

Raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Canakinumabum și indicația menționată la punctul 1.9, corespunzător avizului Comisiei pentru Transparență din 9 noiembrie 2017 a fost publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța la data de 22 noiembrie 2017. În raport este menționată denumirea comercială Ilaris 150 mg soluție injectabilă. Concluzia Comisiei pentru Transparență privind terapia cu canakinumab indicată pentru sindroamele periodice asociate cu criopirină a fost favorabilă rambursării, **beneficiul terapeutic fiind considerat important.**

Nivelul de rambursare propus de către Comitetul pentru Transparență pentru terapia cu DCI Canakinumabum a fost de 65%.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE- National Institute for Health and Care Excellence

Pe site-ul NICE nu este publicat raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Canakinumabum pentru indicația de la punctul 1.9.

2.2.2. SMC - Scottish Medicines Consortium

Pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Scoția sunt publicate 2 documente (cu nr. 882/13 și 658/10), care amintesc că evaluarea tehnologiei Ilaris ca terapie pentru sindroamele periodice asociate cu criopirină (CAPS) nu a fost inițiată întrucât nu a fost solicitată de către DAPP.

2.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Pe site-ul autorității germane Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) nu este publicat raportul de evaluare a medicamentului Ilaris pentru indicația de la punctul 1.9.

2.2.4. G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Pe site-ul Comitetului Federal German nu este publicată rezoluția privind rambursarea medicamentului Canakinumabum pentru indicația menționată la punctul 1.9.

3. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI CANAKINUMABUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației pe propria răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Canakinumabum este rambursat în 16 state membre ale UE și Marea Britanie, conform tabelului de mai jos.

Tabel nr. 1 : Rambursarea medicamentului Ilaris în statele membre UE și Marea Britanie

Nr. crt.	Țara	Compensare (Da/Nu)	Nivel de compensare	Condiție de prescriere (inclusiv restricții) (Da/Nu)
1	Germania	Da	100%	Nu
2	Franța	Da	100%	Da
3	Marea Britanie	Da	100%	Da
4	Italia	Da	100%	Nu
5	Spania	Da	100%	Da
6	Grecia	Da	100%	Nu
7	Olanda	Da	100%	Nu
8.	Belgia	Da	100%	Da
9.	Portugalia	Da	100%	Da
10	Austria	Da	100%	Da
11.	Cehia	Da	100%	Nu
12.	Danemarca	Da	100%	Da
13.	Slovacia	Da	100%	Da
14.	Slovenia	Da	100%	Da
15.	Ungaria	Da	100%	Da
16.	Luxemburg	Da	100%	Nu

Precizăm că în raportului HAS, Comisia pentru Transparență a propus un nivel de rambursare pentru terapia cu Canakinumabum de 65%.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Generalități privind Sindroamele periodice asociate cu criopirină (CAPS)

Sindroamele periodice asociate cu criopirină (CAPS) reprezintă tulburări autoinflamatorii genetice rare, caracterizate prin atacuri recurente de inflamație sistemică.

CAPS sunt cauzate de mutații ale genei NLRP3 care fie au transmitere autosomal dominantă fie au apărut de novo. Gena NLRP3 codifică criopirina, componentă a proteinei numită inflammasome, care controlează activarea caspazei-1, aceasta enzimă având rol în catalizarea scindării prointerleukinei-1 β (IL-1 β) în citokina proinflamatoare IL-1 β .

Mutațiile genei NLRP3 conduc la o eliberare necontrolată a citokinei proinflamatorii IL-1 β , inducând în acest mod simptome de boală inflamatorie. Bolnavii cu CAPS netratați prezintă concentrații crescute de PCR, SAA și IL-6.

Sub denumirea de CAPS, sunt incluse trei condiții clinice care asociază grade diferite de severitate, respectiv:

- Sindromul Mukle – Wells (MWS)- cu fenotip moderat;
- Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul infantil neurologic, cutanat și articular cronic (CINCA) – cu fenotip sever;
- Forme severe ale sindromului familial autoimun inflamator la rece (FCAS)/sindromului familial al urticariei la rece (FCU), care se manifestă prin alte semne și simptome, în afară de urticaria indusă de frig – cu fenotip ușor.

Incidența CAPS este necunoscută din cauza subdiagnosticării sau a neraportării acestor cazuri. Prevalența CAPS este estimată a fi între 2,7 și 5,5 la 1 milion de locuitori. Distribuția geografică a CAPS ar putea fi influențată de factori externi, cum ar fi de exemplu vremea. Datele din literatura de specialitate nu atestă că ar exista diferențe privind afectarea mai frecventă a femeilor comparativ cu bărbații sau viceversa.

Expunerea la frig, stres, exerciții fizice, traume, lipsa somnului și infecțiile pot fi printre factorii precipitanți ai atacurilor recurente. Spre exemplu, în FCAS, episoadele inflamatorii sunt mai frecvente iarna, precum și în zilele cu umiditate crescută sau după expunerea pacienților la aer condiționat. În acest caz, evitarea apariției episodelor de inflamație este posibilă dacă expunerea la frig este prevenită.

În America de Nord, mutația L353P asociată cu FCAS este observată la aproximativ 75% dintre pacienții cu CAPS, în timp ce în Europa, MWS pare să fie cel mai frecvent fenotip CAPS. Fenotipurile mai severe, cum ar fi CINCA sau NOMID sunt rare și sunt cauzate de variante apărute de novo.

Sindroamele periodice asociate cu criopirină se caracterizează prin simptome recurente ce apar la intervale diferite de timp pe tot parcursul vieții, cele mai frecvente fiind urticaria, durerile articulare și fatigabilitatea.

De obicei, primul simptom – erupția cutanată – debutează la 1-2 ore după expunerea la factorul declanșator, apoi după aproximativ 4-6 ore pacienții dezvoltă febră și atralgii.

Simptomele caracteristice CAPS pot fi cauzate atât de episoadele de inflamație acută, cât și de afectarea organelor cauzată de inflamația cronică. O evoluție a bolii cronice a fost raportată la 57% din 136 de pacienți cu CAPS, în timp ce la 43% au prezentat doar simptome în timpul episoadelor inflamatorii acute.

Vârsta de debut a CAPS variază între copilărie și vârsta adultă, respectiv de la 0,8 ani (mediana aferentă vârstelor 0,1ani –5 ani) la 50 de ani. Durata episoadelor inflamatorii acute poate varia între < 24 ore și până la 3 zile.

În tabelul următor sunt prezentate caracteristici clinice ale sindroamelor periodice asociate cu criopirină.

Table 1. Clinical manifestations and characteristics of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) (adapted from [14,18]).

	Clinical Manifestations and Characteristics of CAPS		
	Mild Phenotype (FCAS)	Moderate Phenotype (MWS)	Sever Phenotype (CINCA/NOMID)
Disease onset	<6 months–adulthood	Early childhood–adulthood	Perinatal
Family history	Often positive	Often positive	Often negative (sporadic de novo mutations)
Inflammatory flares	Yes	Yes + continuous disease symptoms	Yes + continuous disease symptoms
Duration of inflammatory flares	30 min–72 h	1–3 Days ± subclinical	Persistent inflammation
Cold trigger	Yes	Possible	Rare
Dermatological manifestations	Cold-induced neutrophilic urticaria	Neutrophilic urticaria	Neutrophilic urticaria
Fever	6–24 h after cold exposure possible	Particularly in childhood	Yes
Fatigue	Rare	Yes	Yes
Hearing loss	No	Yes	Yes
Ocular manifestation	Conjunctivitis	Conjunctivitis, episcleritis, optic disc edema/papilledema	Conjunctivitis, episcleritis, optic disc edema/papilledema
Muskuloskeletal manifestations	Myalgia, arthralgia	Myalgia, arthralgia, oligoarthritis	Myalgia, arthralgia, (poly-) arthritis, epiphyseal bony overgrowth, limb-length discrepancies, contractures
Central nervous system manifestations	Headache	Headache, intermittent aseptic meningitis	Headache, chronic aseptic meningitis increased intracranial pressure, brain atrophy

Abbreviations: FCAS, familial cold autoinflammatory syndrome; MWS, Muckle-Wells syndrome; NOMID, neonatal-onset multisystem inflammatory disease; CINCA, chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome.

(extras din articolul „*Diagnosis and Management of the Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS): What Do We Know Today?*”, Tatjana Welzel et al., 2021)

Datele din literatura de specialitate au evidențiat că între debutul simptomelor și diagnosticul CAPS există o perioadă (mediana) de aproximativ 1,4 ani. Diagnosticarea sindromului familial autoimun inflamator la rece (FCAS) este adesea întârziată (mediana de vârstă de 23,3 ani) comparativ cu diagnosticarea bolilor inflamatorii multisistemice cu debut neonatal (NOMID), respectiv a sindromului infantil neurologic, cutanat și articular cronic (CINCA).

Diagnosticarea în etape este recomandată în cazul CAPS, această abordare fiind similară cu diagnosticarea altor boli autoimune inflamatorii. În figura 1 este prezentat algoritmul de diagnostic pentru CAPS.

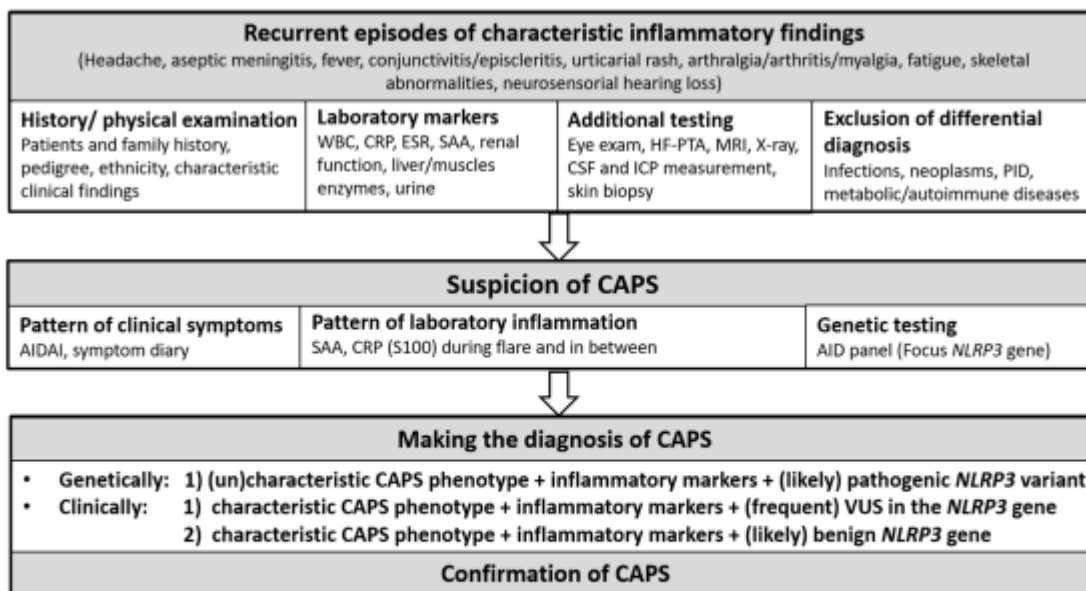


Figure 1. Diagnostic approach to CAPS. WBC, whole blood count; CRP, c reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; SAA, serum amyloid A; HF-PTA, high frequency pure tone audiogram; MRI, magnet resonance imaging; CSF, cerebrospinal fluid; ICP, intracranial pressure; PID, primary immune deficiency; AIDAI, autoinflammatory disease activity index; S100, S 100 proteins (S100A12, S100A8/A9); VUS, variant of uncertain significance. Bold format and grey background indicate headings.

(extras din articolul „Diagnosis and Management of the Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS): What Do We Know Today?„ Tatjana Welzel et al., 2021)

Criteriile de diagnostic utilizate pentru CAPS sunt prezentate în tabelele următoare:

Tabel 2: Diagnosticul CAPS

Diagnostic Criteria for CAPS	
mandatory	+ ≥2 of 6 clinical characteristic symptoms/signs
Raised inflammatory markers (C-reactive protein, serum amyloid A)	• Urticarial rash • Cold/stress-triggered flares • Chronic aseptic meningitis • Neurosensory hearing loss • Muskuloskeletal symptoms (arthralgia, arthritis, myalgia) • Skeletal abnormalities (epiphyseal overgrowth/frontal bossing)

(extras din articolul „Diagnosis and Management of the Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS): What Do We Know Today?„ Tatjana Welzel et al., 2021)

Tabel 3: Criteriile clinice și genetice utilizate pentru diagnosticarea CAPS

Eurofever/Printo Classification Criteria for CAPS	
Genetic Criteria	Clinical Criteria
Presence of a pathogenic/likely pathogenic <i>NLRP3</i> gene variant	At least one among the following: • Urticarial rash • Red eye (conjunctivitis, episcleritis, uveitis) • Neurosensorial hearing loss
Presence of a frequent <i>NLRP3</i> gene variant of uncertain significance	At least two among the following: • Urticarial rash • Red eye (conjunctivitis, episcleritis, uveitis) • Neurosensorial hearing loss
No presence of one of the above mentioned <i>NLRP3</i> gene variants	At least two among the following: • Urticarial rash • Cold/stress-triggered flares • Chronic aseptic meningitis • Neurosensorial hearing loss • Skeletal abnormalities (epiphyseal overgrowth/frontal bossing)

(extras din articolul „*Diagnosis and Management of the Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS): What Do We Know Today?*”, Tatjana Welzel et al., 2021)

Obiectivele terapiei CAPS sunt următoarele:

- controlul episoadelor autoinflamatorii acute cu scopul de a ameliora simptomele inflamatorii și de a reduce durata episoadelor;
- managementul complicațiilor pe termen lung cu scopul de a reduce frecvența și severitatea atacurilor și prevenirea complicațiilor severe, precum amiloidoza de tip AA.

Dintre terapiile adjuvante utilizate la pacienții cu CAPS se numără:

- medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene care ameliorează durerea și febra
- corticosteroizi în special sub formă de picături oculare
- substituenți lacrimali.

Corticosteroizii cu administrare orală sau injectabilă sunt eficienți în combaterea febrei, reducerea inflamației și durerii asociate cu atacurile acute, dar nu au niciun efect asupra leziunilor cutanate, manifestărilor sistemului nervos central (SNC), artropatiei sau frecvenței atacurilor.

În plus, utilizarea pe termen lung a dozelor mari de corticosteroizi sistemici este asociată cu o serie de efecte adverse secundare grave precum: rezistența la insulină, insuficiența suprarenală, hipertensiunea arterială, obezitatea, deficiența de creștere, osteopenia și creșterea riscului de infecții.

Eficacitatea corticosteroizilor tinde să scadă pe termen lung, iar simptomele sunt adesea agravate la încetarea bruscă a tratamentului. De asemenea, pacienții pot dezvolta dependență de tratamentul cu steroizi.

Colchicina este eficientă în prevenirea și încetinirea progresiei amiloidozei sistemice la pacienții cu Febră Mediteraneană Familială (FMF), însă în cazul pacienților cu CAPS nu pare să aducă vreun beneficiu.

Efecte benefice ale tratamentului cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală alpha (etanercept) au fost raportate doar în câteva cazuri izolate.

Aceste tratamente au avut un efect ușor până la moderat asupra manifestărilor inflamatorii, însă niciunul nu a reușit să prevină complicațiile pe termen lung ale CAPS, cum ar fi afectarea SNC tipică pacienților cu CINCA / NOMID, surditatea neurosenzorială observată la pacienții cu MWS sau amiloidoza de tip AA.

Pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților cu CAPS sunt recomandate, în anumite situații:

- folosirea de aparate auditive
- fizioterapie
- folosirea de dispozitive ortopedice.

Terapiile care acționează ținut în cazul CAPS, prin acțiune anti-IL 1, aprobate de către Comisia Europeană sunt: anakinra și canakinumab.

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).

Canakinumabul anticorp monoclonal 100% uman anti-interleukină-1 beta (beta IL-1) al izotopului IgG1/k se leagă cu afinitate mare și specifică de beta IL-1 umană și neutralizează activitatea biologică a beta IL-1 umane prin blocarea interacțiunii acestuia cu receptorii IL-1, împiedicând astfel activarea genei induse de beta IL-1 și producerea mediatorilor inflamației.

În acest context, precizăm că la nivel național, nu este aprobată nicio terapie cu acțiune ținut în CAPS. Prin urmare, în România medicamentul cu DCI Canakinumabum reprezintă singura alternativă terapeutică care nu are comparator în Listă raportată la cel mai bun tratament suportiv.

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

Conform datelor din literatura de specialitate, pacienții cu diagnostic de CAPS nu se încadrează în categoria pacienților cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de 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

Eficacitatea și siguranța canakinumab au fost evaluate la 211 pacienți adulți, copii și adolescenți, cu diverse grade de severitate a bolii și fenotipuri de CAPS diferite (incluzând FCAS/FCU, MWS și NOMID/CINCA). Numai pacienții cu mutație NLRP3 confirmată au fost incluși în studiul pivot.

În studiul de faza I/II, tratamentul cu canakinumab a avut o acțiune cu debut rapid, cu dispariția sau ameliorarea semnificativă din punct de vedere clinic a simptomelor în decurs de o zi de la administrare.

Parametri de laborator, cum sunt concentrațiile plasmatice mari de PCR și APA, numărul mare de neutrofile și trombocite, au revenit rapid în limita valorilor normale, în decurs de câteva zile de la administrarea injectabilă de canakinumab.

Studiul pivot a constatat într-un studiu multicentric cu durata de 48 de săptămâni, constituit din trei părți, respectiv:

- perioadă de studiu deschis cu durata de 8 săptămâni (Partea I),
- o perioadă de studiu randomizat, dublu-orb și controlat placebo, cu durata de 24 săptămâni și posibilitate de retragere din studiu (Partea II),
- o perioadă de studiu deschis cu durata de 16 săptămâni (Partea III).

Scopul studiului a fost evaluarea eficacității, siguranței și tolerabilității terapiei cu canakinumab (150 mg sau 2 mg/kg la intervale de 8 săptămâni) la pacienții cu CAPS.

– Partea I: la 97% dintre pacienți a fost observat un răspuns clinic și serologic complet la canakinumab (definit ca fiind o combinație între evaluarea globală a medicului privind boala autoimună inflamatorie și valorile PCR sau APA < 10 mg/litru), care a apărut în decurs de 7 zile de la începerea tratamentului. În evaluarea medicului, au fost observate îmbunătățiri semnificative cu privire la evoluția afecțiunii autoimune inflamatorii: evaluarea globală privind evoluția afecțiunii autoimune inflamatorii, evaluarea bolii cutanate (erupții cutanate de tip urticarian), artralgie, mialgie, cefalee/migrenă, conjunctivită, fatigabilitate/stare generală de rău, evaluarea altor simptome aferente și evaluarea simptomelor de către pacient.

– Partea II: în perioada cu posibilitate de retragere din studiul pivot, criteriul principal final de evaluare a fost definit ca fiind proporția de pacienți cu o revenire/acutizare a bolii; niciunul (0%) dintre pacienții cărora li s-a administrat randomizat canakinumab nu au prezentat o acutizare a bolii, comparativ cu 81% dintre pacienții cărora li s-a administrat randomizat placebo.

– Partea III: pacienți cărora li s-a administrat placebo în Partea II care au prezentat o acutizare a bolii, au revenit în studiu, iar după ce au fost introduși în studiul deschis cu canakinumab răspunsul clinic și serologic s-a menținut.

Tabel nr. 4: Rezumat privind eficacitatea în cadrul studiului pivot de fază III, perioada placebo controlată cu posibilitate de retragere din studiu (Partea II)

Studiul pivot de fază III, perioada placebo controlată cu posibilitate de retragere din studiu (Partea II)			
	Canakinumab N=15 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Valoare p
Criteriul principal final de evaluare (acutizare)			
Proporția de pacienți cu acutizare a bolii în Partea II	0 (0%)	13 (81%)	< 0,001
Markeri ai inflamației*			
Proteină C reactivă, mg/l	1,10 (0,40)	19,93 (10,50)	< 0,001
Amiloid plasmatic A, mg/l	2,27 (-0,20)	71,09 (14,35)	0,002
* modificare medie (mediană) de la începutul Părții II			

Alte două studii deschise de fază III, desfășurate pe termen lung, au fost efectuate în scopul evaluării terapiei cu canakinumab.

Unul a fost un studiu privind evaluarea siguranței, tolerabilității și eficacității terapiei cu canakinumab la pacienții cu CAPS. Durata totală a tratamentului a variat între 6 luni și 2 ani.

Celălalt studiu a fost un studiu deschis privind evaluarea eficacității și siguranței terapiei cu canakinumab la pacienții japonezi cu CAPS, timp de 24 de săptămâni, cu o extensie de până la 48 de săptămâni.

Criteriul principal de evaluare a fost determinarea proporției de pacienți care nu a prezentat recidiva bolii în săptămâna 24, inclusiv pacienții a căror doză a fost mărită.

În cadrul analizei centralizate privind eficacitatea canakinumab pentru aceste două studii, 65,6% dintre pacienții care nu au fost tratați anterior cu canakinumab au obținut un răspuns complet la administrarea unei doze de 150 mg sau 2 mg/kg, în timp ce 85,2% dintre pacienți au obținut un răspuns complet indiferent de doză.

Dintre pacienții tratați cu 600 mg sau 8 mg/kg (sau chiar cu doze mai mari), 43,8% au obținut un răspuns complet.

Mai puțini pacienți cu vârsta de 2 până la < 4 ani au obținut un răspuns complet (57,1%) comparativ cu pacienți copii și adolescenți cu vârste mai mari sau cu pacienți adulți.

Dintre pacienții care au obținut un răspuns complet, 89.3% au menținut răspunsul, fără recidivă.

Conform dovezilor existente, o doză mai mare poate fi benefică la pacienții care nu obțin un răspuns complet sau care nu mențin un răspuns complet la administrarea dozelor recomandate (150 mg sau 2 mg/kg pentru pacienții cu greutatea corporală ≥ 15 kg și ≤ 40 kg).

A fost administrată mai frecvent o doză crescută la pacienții cu vârste între 2 ani și < 4 ani la pacienții cu simptome NOMID/CINCA comparativ cu FCAS sau MWS.

Un studiu observațional de tip registru, cu durata de 6 ani, a fost efectuat pentru a furniza date privind siguranța și eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu canakinumab la pacienții copii, adolescenți și adulți cu CAPS în practica clinică de rutină.

Studiul a inclus 243 pacienți cu CAPS (inclusiv 85 pacienți cu vârsta sub 18 ani). Activitatea bolii a fost estimată ca fiind absentă sau ușoară/moderată la mai mult de 90% dintre pacienții, la toate momentele din timp din studiu de după momentul inițial. Valorile mediane ale markerilor serologici ai inflamației (PCR și SAA) au fost normale (< 10 mg/litru) la toate momentele din timp de după momentul inițial.

Deși aproximativ 22% dintre pacienții cărora li s-a administrat canakinumab au necesitat ajustarea dozei, numai un procent mic de pacienți (1,2%) a întrerupt definitiv administrarea canakinumab din cauza absenței efectului terapeutic.

Studiile intervenționale cu privire la CAPS în cadrul cărora s-a administrat canakinumab au inclus un număr de 80 de copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani (la aproximativ jumătate dintre ei s-au administrat doze exprimate în mg/kg). Per total, la copii și adolescenți, nu au existat diferențe semnificative în ce privește profilul de eficacitate, siguranță și tolerabilitate al terapiei cu canakinumab comparativ cu populația generală cu CAPS. Majoritatea pacienților copii și adolescenți au prezentat o îmbunătățire a simptomelor clinice și a markerilor inflamației (de exemplu, SAA și PCR).

Un studiu deschis, cu durata de 56 săptămâni, a fost efectuat pentru a evalua eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea canakinumab la pacienții copii și adolescenți cu CAPS cu vârsta ≤ 4 ani. Au fost evaluați șaptesprezece pacienți (inclusiv 6 pacienți cu vârsta sub 2 ani), utilizând doze inițiale de 2-8 mg/kg, stabilite în funcție de greutate.

De asemenea, studiul a evaluat efectul canakinumab asupra dezvoltării anticorpilor la vaccinarea standard din copilărie. Nu au fost observate diferențe în ce privește siguranța sau eficacitatea, la pacienții cu vârsta sub 2 ani comparativ cu pacienții cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă. Toți pacienții cărora li s-au administrat vaccinurile non-vii, standard ale copilăriei (N=7) au dezvoltat niveluri de protecție ale anticorpilor.

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 cronice debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Grupul de afecțiuni autoinflamatorii cunoscute sub denumirea de CAPS este înscris în baza de date Orphanet, sub codul ORPHA: 208650, fiind considerat ca făcând parte din bolile rare.

Fiecare dintre afecțiunile cunoscute sub numele de CAPS sunt incluse în Orphanet, astfel:

- sindromul Muckle-Wells – codul ORPHA: 575,
- sindromul CINCA/NOMID – codul ORPHA: 1451,
- FCAS / FCU - codul ORPHA: 47045.

Complicațiile asociate CAPS raportate cel mai frecvent la acești pacienți sunt reprezentate de amiloidoza și de insuficiența renală.

Amiloidoza AA afectează cel puțin 25% dintre pacienții cu CAPS. Amiloidoza renală AA progresează inevitabil către insuficiența renală, pacientul necesitând dializă pentru a supraviețui.



Complicațiile pe termen lung ale bolii pot genera multiple dizabilități și în cazuri severe, pot duce la deces timpuriu: amiloidoză AA renală, cardiacă sau în alte organe, hipoacuzie sau surditate, deficit de creștere, artrită, artropatie distructivă, conjunctivită, episclerită, iridociclită, infertilitate și alte afectări ale sistemului nervos central.

Un impact negativ asupra calității vieții pacienților cu CAPS o au reactivările bolii care apar spontan și afectează abilitățile fizice, mentale și comportamentale.

PRECIZĂRI DETM

Precizăm că tehnologia Ilaris a fost desemnată ca medicament orfan pentru indicația de la punctul 1.9 la data de 27 octombrie 2009, însă statutul de orfan a încetat în anul 2010, conform informațiilor publicate pe site-ul Community Register.

În ceea ce privește acordarea punctajului în urma evaluării, amintim prevederile legislative în vigoare la data întocmirii acestui raport: „**NOTĂ: 1. Pentru indicațiile pentru care un medicament corespunzător unor 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 s-a depus documentația pentru evaluarea tehnologiilor medicale pe tabelul nr. 7, iar autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și medicamentul este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWiG/G-BA,**„.

În acest context, precizăm că medicamentul cu DCI Canakinumabum a fost autorizat centralizat pentru indicația „*tratamentul sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS)*„, în anul 2009 și conform declarației de propria răspundere a solicitantului, această tehnologie este rambursată în Marea Britanie și Germania.

Întrucât pentru medicamentul Ilaris sunt întrunite condițiile antemenționate, au fost acordate 15 puncte la punctul 2.1. (NICE) și respectiv 15 puncte la punctul 2.2 (IQWiG/G-BA).

5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – 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. NICE - indicația solicitată este inclusă în autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat care a fost emisă înainte de anul 2011, iar medicamentul este rambursat în Marea Britanie	15
2.2. IQWiG/G-BA- indicația solicitată este inclusă în autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat care a fost emisă înainte de anul 2011, iar medicamentul este rambursat în Germania	15
3. Statutul de compensare a DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de ANMDMR	
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 16 state membre ale UE și Marea Britanie	25
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	0
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/încetarea 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 PUNCTAJ	90 de puncte

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu DCI Canakinumabum având indicația „**Sindroame febrile periodice**”

Ilaris este indicat pentru tratamentul sindroamelor febrile autoinflamatorii periodice, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă:

Sindroame periodice asociate cu criopirină

Ilaris este indicat pentru tratamentul sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS), incluzând:

- **Sindromul Muckle-Wells (MWS)**

• **Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul infantil neurologic, cutanat și articular cronic (CINCA)**

• **Forme severe ale sindromului familial autoimun inflamator la rece (FCAS)/sindromului familial al urticariei la rece (FCU), care se manifestă prin alte semne și simptome, în afară de urticaria indusă de frig,,. întrunește punctajul de includere 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.**

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Canakinumabum și indicația:
„Sindroame febrile periodice

Ilaris este indicat pentru tratamentul sindroamelor febrile autoinflamatorii periodice, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă:

Sindroame periodice asociate cu criopirină

Ilaris este indicat pentru tratamentul sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS), incluzând:

- Sindromul Muckle-Wells (MWS)
- Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul infantil neurologic, cutanat și articular cronic (CINCA)
- Forme severe ale sindromului familial autoimun inflamator la rece (FCAS)/sindromului familial al urticariei la rece (FCU), care se manifestă prin alte semne și simptome, în afară de urticaria indusă de frig,,.

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU