



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: CANAKINUMABUM**

***INDICAȚIE: pentru tratamentul bolii Still active, inclusiv boala Still cu debut la vârsta adultă (BSDA) și artritei idiopatice juvenile sistemice (SJIA) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul anterior cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) și cu corticosteroizi sistemici***

**Data depunerii dosarului**

**30.10.2023**

**Numărul dosarului**

**33899**

**PUNCTAJ: 60**



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: CANAKINUMABUM  
1.2. DC: Ilaris 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă  
1.3 Cod ATC: L04AC08  
1.4 Data eliberării APP: 23 octombrie 2009  
1.5. Deținătorul de APP: NOVARTIS EUROPHARM LIMITED - IRLANDA  
1.6. Tip DCI: DCI cunoscută cu indicație terapeutică nouă  
1.7. Forma farmaceutică: *enrimea ambalajului*

<b>Forma farmaceutică</b>	<i>Pulbere pentru soluție injectabilă</i>
<b>Concentrație</b>	<i>150 mg/ml</i>
<b>Calea de administrare</b>	<i>Injectare subcutanată</i>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<i>Cutie cu un flacon x 1ml soluție injectabilă</i>

- 1.8. Preț conform OMS 2408/2023 actualizat în data de 04.03.2024 :

<b>Mărimea ambalajului</b>	<i>Cutie cu un flacon x 1ml soluție injectabilă</i>
<b>Concentrație</b>	<i>150mg/ml</i>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (RON)</b>	<i>51921,70</i>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (RON)</b>	<i>51921,70</i>

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

### *Indicație terapeutică :*

Ilaris este indicat pentru tratamentul bolii Still active, inclusiv boala Still cu debut la vârsta adultă (BSDA) și artritei idiopatice juvenile sistemice (SJIA) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul anterior cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) și cu corticosteroizi sistemici. Ilaris poate fi administrat în monoterapie sau în combinație cu metotrexat.

### *Doze și mod de administrare*

Tratamentul trebuie inițiat și supervizat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul indicației.



Doza recomandată de canakinumab la pacienții cu boala Still, cu o greutate corporală de  $\geq 7,5$  kg, este de 4 mg/kg (până la maximum 300 mg) administrată la interval de patru săptămâni prin injecție subcutanată. Tratamentul continuu cu canakinumab la pacienții care nu prezintă ameliorări clinice trebuie reevaluat de către medicul curant.

*Mod de administrare:* Pentru administrarea subcutanată. Locurile adecvate pentru injecție sunt următoarele: în partea superioară a coapsei, abdomen, în partea superioară a brațului sau fese. Se recomandă să se selecteze un alt loc de injecție, de fiecare dată când se administrează o injecție, pentru a evita apariția durerii. Trebuie evitate zonele cu leziuni cutanate și zonele cu echimoze sau acoperite de erupții cutanate tranzitorii. Trebuie evitată injecția în țesut cicatrizat, deoarece aceasta poate duce la o expunere insuficientă la canakinumab. Fiecare flacon este pentru administrare unică, la un singur pacient, pentru administrarea unei doze unice. După o instruire adecvată privind tehnica corectă de injecție, pacienții sau îngrijitorii lor pot administra singuri canakinumab, dacă medicul stabilește că acest lucru este adecvat, împreună cu monitorizare medicală, după cum este necesar.

#### Grupe speciale de pacienți

*Pacienți vârstnici ( $\geq 65$  de ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei.

*Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea canakinumab la pacienții cu SJIA cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

*Insuficiență hepatică*

Canakinumab 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.

#### Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Novartis Pharma Services Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI CANAKINUMABUM și DC Ilaris 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă, pentru indicația terapeutică „*Ilaris este indicat pentru tratamentul bolii Still active, inclusiv boala Still cu debut la vârsta adultă (BSDA) și artritei idiopatice juvenile sistemice (SJIA) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul anterior cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) și cu corticosteroizi sistemici*”, 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 vârfuluri 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 artrită apare simultan cu episoadele febrile, este initial de tip oligoarticular, cu timpul devenind poliarticulară, similar artritei reumatoide, însă ceea ce 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 sușuri 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 simptome persistente care apare la interval de câteva săptămâni sau luni, formă care se caracterizează în principal prin pusee febrile și afectare articulară severă cu potențial evolutiv 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  $\geq 1$  săptămână  
 Artralгии și/sau artrită cu durată  $\geq 2$  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

#### Criterii minore

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

Artralгии

Eritem tranzitor

Faringită

Polimorfonucleare neutrofile  $\geq 80\%$

Feritină glicozilată  $\leq 20\%$

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 blocanți ai receptorului pentru IL-1 – anakinra, blocant al receptorului pentru IL-6 – tocilizumab, blocanți de TNF alpha – infliximab, etanercept, anticorpi monoclonali împotriva IL-1 $\beta$  – canakinumab, anticorpi monoclonali anti CD-20 – rituximab.

### **Eficacitate și siguranță clinică CANAKINUMABUM/Ilaris**

Sindromul de activare macrofagică (MAS) este o tulburare cunoscută, cu potențial letal, care poate apărea la pacienții cu afecțiuni reumatice, mai ales boala Still. Dacă apare sau este suspectată MAS, evaluarea și tratamentul trebuie începute cât mai repede posibil. Medicii trebuie să fie atenți la simptome ale infecției sau agravarea bolii Still, deoarece acestea sunt factori cunoscuți care declanșează MAS. Pe baza experienței provenite din studii clinice, canakinumab nu pare să crească incidența MAS la pacienți cu boala Still, cu toate acestea, nu se poate ajunge la o concluzie definitivă.

Eficacitatea canakinumab pentru tratamentul SJIA active a fost evaluată în cadrul a două studii pivot de fază 3 (G2305 și G2301). Pacienții înrolați aveau vârste cuprinse între 2 până la  $< 20$  ani (vârsta medie de 8,5 ani și durata medie a bolii de 3,5 ani la momentul inițial) și aveau boală activă definită ca  $\geq 2$  articulații cu artrită activă, febră și valori mari ale PCR.

Studiul G2305 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 4 săptămâni, care a evaluat eficacitatea pe termen scurt a canakinumab la 84 pacienți randomizați pentru a li se administra o doză unică de 4 mg/kg (până la 300 mg) de canakinumab sau placebo. Criteriul primar a fost procentul de pacienți în ziua 15

care au obținut un nivel de ameliorare de minimum 30% conform criteriului de răspuns la copii și adolescenți al Colegiului American de Reumatologie (American College of Rheumatology (ACR)), adaptat pentru a include absența febrei. Tratamentul cu canakinumab a îmbunătățit scorurile aferente răspunsului ACR la toți pacienții copii și adolescenți comparativ cu placebo în zilele 15 și 29.

Rezultatele pentru componentele ACR, adaptate, pediatrice, care au inclus componente sistemice și artrite, au fost conforme cu rezultatele generale ale răspunsului ACR. În ziua 15, modificarea mediană față de momentul inițial privind numărul de articulații cu artrită activă și interval limitat de mișcare a fost de -67%, respectiv -73% pentru canakinumab (N=43) comparativ cu o modificare mediană de 0% respectiv 0% pentru placebo (N=41). Modificarea mediană privind scorul de durere al pacientului (scara analogă vizuală 0-100 mm) în ziua 15 a fost -50,0 mm pentru canakinumab (N=43) comparativ cu +4,5 mm pentru placebo (N=25). Modificarea medie privind scorul durerii în rândul pacienților tratați cu canakinumab a fost conformă în ziua 29.

Studiul G2301 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu încetarea administrării medicamentului, privind prevenirea acutizării cauzate de canakinumab. Studiul a constatat în două părți cu criterii finale primare independente (reducerea treptată, reușită, a dozei de corticosteroizi și timpul până la acutizare). În Partea I (deschisă) au fost înscriși 177 pacienți și li s-au administrat 4 mg/kg (până la 300 mg) canakinumab la intervale de 4 săptămâni, timp de până la 32 săptămâni. Pacienților din Partea II a studiului (dublu-orb) li s-a administrat fie canakinumab 4 mg/kg, fie placebo la intervale de 4 săptămâni până la apariția a 37 evenimente constând în acutizare.

Reducerea treptată, reușită, a dozei de corticosteroizi: Dintr-un total de 128 pacienți care au intrat în Partea I a studiului luând corticosteroizi, 92 au încercat reducerea treptată a dozei de corticosteroizi. La cincizeci și șapte (62%) dintre cei 92 pacienți care au încercat reducerea treptată a dozei a putut fi redusă cu succes doza de corticosteroizi, iar 42 (46%) pacienți au întrerupt administrarea corticosteroizilor.

Pacienților cărora li s-a administrat canakinumab în Partea II a studiului au prezentat un risc redus de 64% de apariție a unui eveniment costând în acutizare comparativ cu grupul placebo (risc relativ de 0,36; ÎI 95%: 0,17 până la 0,75; p=0,0032). Șaizeci și trei dintre cei 100 pacienți care au intrat în Partea II, indiferent dacă li s-a administrat placebo sau canakinumab, nu au prezentat acutizare pe perioada de observație (până la maximum 80 săptămâni).

Tratamentul cu canakinumab a dus la îmbunătățiri relevante din punct de vedere clinic ale funcției fizice ale pacienților și ale calității vieții acestora. În studiul G2305, îmbunătățirea mediilor celor mai mici pătrate din cadrul Chestionarului pentru evaluarea sănătății copilului (Childhood Health Assessment Questionnaire) a fost de 0,69 pentru canakinumab comparativ cu placebo reprezentând 3,6 ori diferența minimă importantă din punct de vedere clinic de 0,19 (p=0,0002). Îmbunătățirea mediană față de valoarea inițială până la sfârșitul Părții I a studiului G2301 a fost de 0,88 (79%). Au fost raportate îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic pentru Ilaris ale

scorurilor din cadrul Chestionarului pentru evaluarea sănătății copilului PF50 comparativ cu canakinumab în cadrul studiului G2305 (fizic  $p=0,0012$ ; bunăstare psiho-socială  $p=0,0017$ ).

Au fost centralizate date provenite din primele 12 săptămâni de administrare a tratamentului cu canakinumab din cadrul studiilor G2305, G2301 și extensie pentru a se evalua menținerea eficacității. Aceste date au indicat îmbunătățiri similare față de valoarea inițială până în săptămâna 12 în cadrul răspunsurilor ACR adaptate, pediatrie, și componentele sale la pacienții observați în cadrul studiului controlat cu placebo (G2305). În săptămâna 12, răspunsurile adaptate pediatrie ACR30, 50, 70, 90 și 100 au fost: 70%, 69%, 61%, 49%, respectiv 30%, iar 28% dintre pacienți aveau boala inactivă (N=178).

Deși limitate, dovezile provenite din studiile clinice sugerează faptul că pacienții care nu răspund la tocilizumab sau anakinra pot răspunde la canakinumab.

Eficacitatea observată în studiile G2305 și G2301 a fost menținută în cadrul unui studiu de tip extensie, deschis, pe termen lung G2301E1. Dintre cei 270 pacienți cu SJIA din studiu, la 147 pacienți s-a administrat tratament cu canakinumab în studiile G2305 sau G2301 (Cohorta I) iar la 123 pacienți nu s-a administrat deloc tratament cu canakinumab (Cohorta II). Pacienții din Cohorta I au fost tratați pe o perioadă mediană de 3,2 ani (până la 5,2 ani) și pacienții din Cohorta II au fost tratați pe o perioadă mediană de 1,8 ani (până la 2,8 ani). În extensia studiului, toți pacienții au utilizat canakinumab 4 mg/kg (până la maximum 300 mg) la interval de 4 săptămâni. În ambele cohorte, pacienților care au prezentat un răspuns bine-controlat (retrospectiv definit ca ACR adaptat, pediatric  $\geq 90$ ) și nu au necesitat un tratament concomitent cu corticosteroizi li s-a permis reducerea dozei de canakinumab până la 2 mg/kg, la interval de 4 săptămâni (62/270; 23%).

Studiul G2306 a fost un studiu deschis efectuat pentru a evalua menținerea răspunsului la tratament la scăderea dozei de canakinumab (2 mg/kg la interval de 4 săptămâni) sau la prelungirea intervalului de administrare a dozelor (4 mg/kg la interval de 8 săptămâni) la pacienții cu SJIA la care a fost administrat canakinumab 4 mg/kg la interval de 4 săptămâni. Șaptezeci și cinci pacienți, cu vârsta cuprinsă între 2 și 22 ani, care au menținut status-ul de boală inactivă timp de minimum 6 luni consecutive (remisie clinică) la administrarea canakinumab în monoterapie, inclusiv pacienți care au putut menține status-ul de boală inactivă la întreruperea definitivă a utilizării concomitente de corticosteroizi și/sau metotrexat timp de minimum 4 săptămâni, au fost randomizați pentru a li se administra canakinumab 2 mg/kg la interval de 4 săptămâni (N=38) sau canakinumab 4 mg/kg la interval de 8 săptămâni (N=37). După 24 săptămâni, 71% (27/38) dintre pacienții la care s-a administrat doza redusă (2 mg/kg la interval de 4 săptămâni) și 84% (31/37) dintre pacienții la care s-a administrat tratamentul pentru o perioadă prelungită (4 mg/kg la interval de 8 săptămâni) au putut să mențină status-ul de boală inactivă timp de 6 luni. Dintre pacienții în remisie clinică la care s-a continuat scăderea ulterioară a dozei (1 mg/kg la interval de 4 săptămâni) sau prelungirea intervalului de administrare a dozelor (4 mg/kg la interval de 12 săptămâni), 93% (26/28), respectiv 91% (30/33) pacienți au putut menține status-ul de boală inactivă timp de 6 luni. Pacienții care au menținut status-ul de boală



inactivă timp de alte 6 luni, cu administrarea celei mai scăzute scheme de dozare, au putut să întrerupă definitiv administrarea canakinumab. Per total, 33% (25/75) dintre pacienții care au fost randomizați în brațele de tratament cu scăderea dozei sau cu prelungirea intervalului de administrare a dozelor au putut să întrerupă definitiv tratamentul cu canakinumab și să mențină statusul de boală inactivă timp de 6 luni. Incidența reacțiilor adverse în ambele brațe de tratament a fost similară celei observate la pacienții tratați cu canakinumab 4 mg/kg la interval de 4 săptămâni.

Eficacitatea dozei de canakinumab 4 mg/kg (până la maximum 300 mg), administrată la interval de 4 săptămâni la pacienții cu BSDA, într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 36 pacienți (cu vârsta cuprinsă între 22 și 70 ani) a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu SJIA. În studiul GDE01T, un procentaj mai mare de pacienți (12/18, 66,7%) din grupa în care s-a administrat canakinumab, comparativ cu grupa în care s-a administrat placebo (7/17, 41,2%), a demonstrat o ameliorare față de valoarea inițială a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), în funcție de Scorul 28 al activității bolii (Disease Activity Score 28 Erythrocyte Sedimentation Rate (DAS28-ESR)) de peste 1,2 ori în săptămâna 12, ceea ce nu a atins o semnificație statistică (risc relativ 2,86, diferență de tratament [%] 25,49 [Î 95%: 9,43, 55,80]). Până în săptămâna 4, 7 din 18 pacienți (38,9%) tratați cu canakinumab obținuseră deja o remisie a DAS28-ESR, comparativ cu 2 din 17 pacienți (11,8%) la care s-a administrat placebo. Aceste date au corespuns rezultatelor unei analize centralizate privind eficacitatea la 418 pacienți cu SJIA, ceea ce a evidențiat faptul că eficacitatea canakinumab într-un subset de pacienți cu SJIA, cu vârsta cuprinsă între 16 și sub 20 ani (n=34), a corespuns eficacității observate la pacienții cu vârsta sub 16 ani (n=384).

## EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat în data de 18 noiembrie 2020, consideră că **beneficiul real** al terapiei cu medicamentul Canakinumab/Ilaris pentru *tratamentul bolii Still active, inclusiv boala Still cu debut la vârsta adultă (BSDA) și artritei idiopatice juvenile sistemice (SJIA) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul anterior cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) și cu corticosteroizi sistemici. Ilaris poate fi administrat în monoterapie sau în combinație cu metotrexat, este important.*

În tratamentul bolii Still la adult, Ilaris/Canakinumab este un tratament de linia a 2-a, la fel ca Anakinra/Kineret, pentru utilizare la pacienții care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu AINS și corticosteroizi sistemici luând în considerare:

- Eficacitatea stabilită la copiii și adolescenții cu artrită idiopatică juvenilă sistemică și continuarea clinică – boală Still la adult.

- Utilizarea bine stabilită a ILARIS (canakinumab) la pacienții cu MSA, susținută de recomandările experților și de numeroasele date observaționale disponibile în literatură.

Artrita idiopatică juvenilă sistemică (JIA) și boala Still a adultului (ASD) sunt boli sistemice rare a căror patogeneză nu este complet înțeleasă. Acești doi termeni corespund aceleiași boli, boala Still, factorul de diferențiere fiind vârsta de debut a bolii (prin convenție, boala adultului începe de la vârsta de 16 ani). Nu există tratament curativ.

Boala Still a adultului este o boală cu potențial gravă, care uneori pune viața în pericol. Prognosticul este dublu: vital (legat în principal de complicații hematologice și/sau viscerale) și funcțional (cu potențiale distrugerii articulare, precum și complicații iatrogenice, în special legate de corticosteroizi).

A fost considerat comparator clinic relevant tratamentul cu anakinra/kineret.

### **ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE**

#### ***NICE - National Institute for Health and Care Excellence***

În 27 noiembrie 2013 NICE a declarat că nu poate face o recomandare cu privire la utilizarea în cadrul NHS a canakinumab pentru tratamentul artritei idiopatice juvenile sistemice, pentru că deținătorul autorizației de punere pe piață nu a solicitat evaluarea. Pentru tratamentul cu canakinumab al bolii Still, nu este publicat un raport de evaluare.

#### ***SMC - Scottish Medical Consortium***

În data de 7 octombrie 2016 pe site-ul SMC a fost publicat că tratamentul cu Canakinumab/Ilaris nu este acceptat pentru administrare în cadrul NHSScotland pentru tratamentul bolii Still active, inclusiv boala Still cu debut la vârsta adultă cu răspuns inadecvat la terapia anterioară cu AINS și corticosteroizi sistemici, în monoterapie sau în combinație cu metotrexat, în absența unei cereri de evaluare din partea deținătorului autorizației de punere pe piață.

În absența unei astfel de cereri, canakinumab nu poate fi recomandat în cadrul NHSScotland nici pentru tratamentul artritei idiopatice juvenile sistemice.

#### **IQWIG/G-BA**

#### **IQWIG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**

Pe site-ul IQWIG nu este publicat un raport de evaluare pentru canakinumab/ilaris în tratamentul bolii Still cu debut la vârsta adultă sau artritei idiopatice juvenile sistemice.

#### **G-BA der Gemeinsame Bundesausschuss**

Pe site-ul G-BA nu este publicat un raport de evaluare pentru canakinumab/ilaris în tratamentul bolii Still cu debut la vârsta adultă sau artritei idiopatice juvenile sistemice.

Solicitantul, Novartis Pharma Services România SRL a depus la dosar dovezi că tratamentul cu ilaris/canakinumab este inclus în ghidurile G-BA fără să fie evaluat de către IQWIG, fără restricții comparativ cu RCP, respectiv: extrase din Codul Social German referitoare la condițiile evaluării beneficiului terapeutic de către IQWIG/G-BA conform legii AMNOG, lista de medicamente excluse de la compensare, Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany.

Hinze et al. *Pediatric Rheumatology* (2018) 16:7, *Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany*

Hinze et al. *Pediatric Rheumatology* (2018) 16:7

Page 8 of 14

In contrast, the Yamaguchi classification criteria identified 55.1 and 77.1% of patients correctly, respectively, and the GKJR case definition identified 62.3 and 65.7%, respectively. The sensitivity improved when applying the criteria to patients with laboratory data obtained within the first month after diagnosis in the ICON-JIA cohort and when accounting for missing data by extrapolation (Table 4).

#### Treatment strategies

Treatment strategies for patients with probable/suspected or definitive SJIA were derived from the agreed upon statements. Figure 1 visualizes the treatment targets identified. Figure 2 visualizes the treat-to-target concept and the various ramifications during the first year of treatment of new-onset probable SJIA. The central treatment options for probable SJIA include high-dose systemic glucocorticoids and/or interleukin-1 blockade (anakinra). Figure 3 indicates the options for patients with definitive SJIA. The initial treatment options include high-dose glucocorticoids, anakinra, canakinumab or tocilizumab. In addition, systemic

glucocorticoids, intraarticular glucocorticoids, NSAIDs, and/or MTX may be used complementary during the initial treatment. During the course of the disease, for patients who have persistent polyarthritis without systemic inflammation, treatment with tumor necrosis factor-alpha (TNF) blockade or abatacept is an option. Methotrexate is commonly used as an adjunctive therapy in case of polyarthritis and intraarticular glucocorticoid injections may be used in case of persistent arthritis. These treatment strategies represent a harmonization of current SJIA treatment among experts in Germany which is independent of the current approval status of the medications addressed. However, the strategies do not address the management of patients beyond the first year of therapy. Especially in case of refractory SJIA, advice by experts in the management of SJIA should be sought.

#### Discussion

We developed practice- and consensus-based statements guiding the management of new-onset SJIA. There is a consensus in Germany that patients with probable SJIA, i.e. patients with a clinical phenotype similar to definitive

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

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI CANAKINUMABUM este rambursat, pentru indicația „*ilaris este indicat pentru tratamentul bolii Still active, inclusiv boala Still cu debut la vârsta adultă (BSDA) și artritei idiopatice juvenile sistemice (SJIA) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul anterior cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) și cu corticosteroizi sistemici*”, în 1 stat, membru ale Uniunii Europene, respectiv Germania.

În cererea de evaluare a DCI Canakinumabum, la punctul 9. *Datele privind rambursarea în statele membre ale Uniunii Europene (Se vor lua în considerare toate cele 27 de state membre ale Uniunii Europene.)* solicitantul, Novartis Pharma Services România SRL a menționat 10 state.

În vederea finalizării evaluării, ținând cont de aceste discrepanțe, DETM a solicitat Novartis Pharma Services România SRL să completeze dosarul cu *dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene - declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață cu privire la țările în care se rambursează medicamentul pe indicația respectivă*, prin adresa nr. 4095E/07.02.2024 dar până la data prezentei dosarul nu a fost completat.

Astfel, evaluarea a fost finalizată prin acordarea a 0 puncte la criteriul 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* al tabelului nr. 7, în baza căruia s-a efectuat evaluarea.

#### 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.

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 inefficient, 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 canakinumab la pacienții cu boală Still cu debut pediatric sau la vârsta adultă a fost citată în mai multe publicații:

Studiul G2306, citat în RCP, a fost un studiu deschis efectuat pentru a evalua menținerea răspunsului la tratament la scăderea dozei de canakinumab (2 mg/kg la interval de 4 săptămâni) sau la prelungirea intervalului de administrare a dozelor (4 mg/kg la interval de 8 săptămâni) la pacienții cu SJIA la care a fost administrat canakinumab 4 mg/kg la interval de 4 săptămâni.

Șaptezeci și cinci pacienți, cu vârsta cuprinsă între 2 și 22 ani, care au menținut status-ul de boală inactivă timp de minimum 6 luni consecutive (remisie clinică) la administrarea canakinumab în monoterapie, inclusiv pacienți care au putut menține status-ul de boală inactivă la întreruperea definitivă a utilizării concomitente de corticosteroizi și/sau metotrexat timp de minimum 4 săptămâni, au fost randomizați pentru a li se administra canakinumab 2 mg/kg la interval de 4 săptămâni (N=38) sau canakinumab 4 mg/kg la interval de 8 săptămâni (N=37). După 24 săptămâni, 71% (27/38) dintre pacienții la care s-a administrat doza redusă (2 mg/kg la interval de 4 săptămâni) și 84% (31/37) dintre pacienții la care s-a administrat tratamentul pentru o perioadă prelungită (4 mg/kg la interval de 8 săptămâni) au putut să mențină status-ul de boală inactivă timp de 6 luni. Dintre pacienții în remisie clinică la care s-a continuat scăderea ulterioară a dozei (1 mg/kg la interval de 4 săptămâni) sau prelungirea intervalului de administrare a dozelor (4 mg/kg la interval de 12 săptămâni), 93% (26/28), respectiv 91% (30/33) pacienți au putut menține status-ul de boală inactivă timp de 6 luni. Pacienții care au menținut status-ul de boală inactivă timp de alte 6 luni, cu administrarea celei mai scăzute scheme de dozare, au putut să întrerupă definitiv administrarea canakinumab. Per

total, 33% (25/75) dintre pacienții care au fost randomizați în brațele de tratament cu scăderea dozei sau cu prelungirea intervalului de administrare a dozelor au putut să întrerupă definitiv tratamentul cu canakinumab și să mențină statusul de boală inactivă timp de 6 luni. Incidența reacțiilor adverse în ambele brațe de tratament a fost similară celei observate la pacienții tratați cu canakinumab 4 mg/kg la interval de 4 săptămâni.

Antonio Vitale et. Al. *Efficacy of canakinumab in patients with Still's disease across different lines of biologic therapy: real-life data from the International AIDA Network Registry for Still's Disease*, *Frontiers in medicine* 2023. Acest studiu și-a propus să investigheze dacă canakinumab (CAN) prezintă diferențe în rezultatele terapeutice pe termen scurt și lung, în funcție de utilizarea sa ca linii diferite de tratament biologic.

## 5. PUNCTAJUL OBTINUT

**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
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
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
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
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
2.4. 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) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
<b>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</b>	
3.4. 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 mai puțin de 3 state membre ale UE și Marea Britanie	0
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
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	

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
<b>TOTAL</b>	<b>60</b>

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI CANAKINUMABUM și DC Ilaris 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă, pentru indicația *Ilaris este indicat pentru tratamentul bolii Still active, inclusiv boala Still cu debut la vârsta adultă (BSDA) și artritei idiopatice juvenile sistemice (SJIA) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul anterior cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) și cu corticosteroizi sistemic* întrunește punctajul de **inclusiune 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, 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 CANAKINUMABUM și DC Ilaris 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă, pentru *indicația Ilaris este indicat pentru tratamentul bolii Still active, inclusiv boala Still cu debut la vârsta adultă (BSDA) și artritei idiopatice juvenile sistemice (SJIA) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul anterior cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) și cu corticosteroizi sistemic.*

Menționăm că indicația completă din RCP este *Ilaris este indicat pentru tratamentul bolii Still active, inclusiv boala Still cu debut la vârsta adultă (BSDA) și artritei idiopatice juvenile sistemice (SJIA) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au avut un răspuns necorespunzător la tratamentul anterior cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) și cu corticosteroizi sistemic.* Ilaris poate fi administrat în monoterapie sau în combinație cu metotrexat.

#### Referințe bibliografice:

1. RCP ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207160927/anx\\_160927\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207160927/anx_160927_ro.pdf))
2. Raport IQWiG ([https://www.iqwig.de/download/a23-91\\_teclistamab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-91_teclistamab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf))
3. Raport HAS ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19996\\_TECVAYLI\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19996.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19996_TECVAYLI_PIC_INS_AvisDef_CT19996.pdf))
4. Raport NICE ([Teclistamab for treating relapsed or refractory multiple myeloma after 3 or more therapies \(terminated appraisal\)](https://www.nice.org.uk/teclistamab_for_treating_relapsed_or_refractory_multiple_myeloma_after_3_or_more_therapies_terminated_appraisal) ([nice.org.uk](https://www.nice.org.uk)))
5. Ghidul ESMO ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43169-2/fulltext#secsectitle0020](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext#secsectitle0020))
6. Treatment preferences of patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a qualitative study (<https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12885-019-5467-x.pdf>)
7. Patient-reported outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review ([Sci-Hub | Patient-reported outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review. Supportive Care in Cancer, 26\(7\), 2075–2090 | 10.1007/s00520-018-4137-x](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36967244/))
8. Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of APOLLO, POLLUX, CASTOR, and EQUULEUS Clinical Trials in Patients With Triple-class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36967244/>)
9. Teclistamab for Multiple Myeloma: Clinical Insights and Practical Considerations for a First-in-Class Bispecific Antibody (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37497430/>)
10. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35661166/>)
11. 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, actualizat
12. ORDIN Nr. 2408 din 19 iulie 2023 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. 04.03.202
13. HOTĂRÂRE Nr. 720 Republicată\*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei 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, Publicată în M.Of. 21.12.2023

Raport finalizat in data de: 11.03.2024

**Coordonator DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**