



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: ANAKINRA**

***INDICAȚIE: Sindroame periodice asociate cu criopirina (CAPS), inclusiv:***  
**Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul cronic**  
**infantil neurologic-cutanat-articular (CINCA)**  
**Sindromul Muckle-Wells (MWS)**  
**Sindromul autoinflamator familial la rece (FCAS)**

**Data depunerii dosarului**

**21.10.2022**

**Numărul dosarului**

**15198**

**PUNCTAJ: 70**



## 1. DATE GENERALE

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

<b>Forma farmaceutică</b>	<i>Soluție injectabilă (injecție)</i>
<b>Concentrație</b>	<i>150 mg/ml</i>
<b>Calea de administrare</b>	<i>Administrare subcutanată</i>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<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:

<b>Mărimea ambalajului</b>	<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>
<b>Concentrație</b>	<i>(150 mg/ml)</i>	<i>(150 mg/ml)</i>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (RON)</b>	<i>4018,32</i>	<i>1002,29</i>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (RON)</b>	<i>143,18</i>	<i>143,18</i>

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

*Indicație terapeutică :*

*Sindroame periodice asociate cu criopirina (CAPS)*

Kineret este indicat pentru tratamentul CAPS, inclusiv:

- Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul cronic infantil neurologic-cutanat-articular (CINCA)
- Sindromul Muckle-Wells (MWS)
- Sindromul autoinflamator familial la rece (FCAS)

*Doze și mod de administrare*

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

Adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de minimum 8 luni, cu o greutate de minimum 10 kg

#### *Doza inițială*

Doza inițială recomandată pentru toate subtipurile de CAPS este de 1-2 mg/kg/zi prin injectare subcutanată. Răspunsul terapeutic se reflectă în primul rând prin reducerea simptomelor clinice, cum sunt febră, erupții cutanate, dureri ale articulațiilor și cefalee, dar și a markerilor serici de inflamație (concentrațiile PCR/SAA) sau a apariției acutizărilor semnelor.

#### *Doza de întreținere pentru CAPS în formă moderată (FCAS, MWS în formă moderată)*

De obicei, pacienții sunt foarte bine controlați prin menținerea dozei inițiale recomandate (1-2 mg/kg/zi).

#### *Doza de întreținere pentru CAPS în formă severă (MWS și NOMID/CINCA)*

Creșterea dozei poate deveni necesară în decurs de 1-2 luni în funcție de răspunsul terapeutic. Doza uzuală de întreținere pentru CAPS în formă severă este de 3-4 mg/kg/zi, doză care poate fi ajustată la maximum 8 mg/kg/zi.

Pe lângă evaluarea simptomelor clinice și a markerilor de inflamație în CAPS în formă severă, evaluările inflamației SNC inclusiv a urechii interne (RMN sau TC, puncție lombară și audiologie) și a ochilor (evaluări oftalmologice) sunt recomandate după primele 3 luni de tratament și ulterior, la fiecare 6 luni, până se identifică dozele de tratament eficiente. Atunci când pacienții sunt bine controlați din punct de vedere clinic, monitorizarea SNC și oftalmologică poate fi efectuată anual.

#### Mod de administrare

Kineret se administrează prin injectare 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 injectare pentru a se evita disconfortul la locul de injectare. Răcirea locului de injectare, încălzirea lichidului injectabil la temperatura camerei, utilizarea tampoanelor reci (înainte și după injectare) și utilizarea de glucocorticoizi și antihistaminice locale după injectare 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. Dozele și modul de administrare la copii și la sugarii în vârstă de minimum 8 luni, cu o greutate de minimum 10 kg sunt aceleași ca și la pacienții adulți cu CAPS, în funcție de greutatea corpului.*

##### **Insuficiență hepatică**

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

##### **Insuficiență renală**

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

### **Precizare DETM**

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, DM Regulatory Consulting, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Anakinra și DC Kineret 100 mg/0,67 ml soluție injectabilă în seringă preumplută, pentru indicația terapeutică „Kineret este indicat pentru tratamentul CAPS, inclusiv:

- Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul cronic infantil neurologic-cutanat-articular (CINCA)
- Sindromul Muckle-Wells (MWS)
- Sindromul autoinflamator familial la rece (FCAS)”, 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.

### **CAPS. Generalități. Principii de tratament**

Sindroamele periodice asociate criopirinei (CAPS) sunt afecțiuni autoinflamatorii moștenite caracterizate prin episoade recurente de inflamație sistemică legate de activarea sistemului imun înăscut și cuprind trei afecțiuni: sindromul autoinflamator familial la rece (FCAS), sindromul Muckle-Wells (MWS) și boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul infantil neurologic, cutanat și articular cronic (CINCA).

Există o suprapunere importantă între cele 3 sindroame clinice, având în vedere genotipul lor comun. Acest spectru de afecțiuni este clasificat în funcție de gravitatea manifestărilor. Cel mai ușor este FCAS, ce se manifestă prin episoade recidivante de febră, erupție asemănătoare urticariei, artralgiei și conjunctivită, urmează fenotipul intermediar MWS în care simptomatologia tinde să fie cronică, cu febră, erupții cutanate, artrită sau artralgiei, hipoacuzie senzorială și amiloidoză AA la vârsta adultă. Cea mai severă formă de boală este NOMID/CINCA, ce prezintă un debut precoce, erupție intermitentă asemănătoare urticariei, implicare neurosenzorială, febră rar și artropatie hipertrofică cu contracturi și deformare osoasă în formele severe.

Pacienții cu CAPS prezintă episoade recurente de febră, erupție asemănătoare urticariei, conjunctivită, artralгии și creșteri ale nivelurilor reactanților de fază acută, dar diferă în spectrul manifestărilor sistemice și în morbiditatea și mortalitatea pe termen lung.

Diagnosticul CAPS este suspiciat la pacienții cu debut precoce al episoadelor recurente de febră, urticarie, inflamație sistemică și agregare familială și este stabilit predominant pe baza caracteristicilor clinice, investigațiilor de laborator și biopsiei cutanate. Prezența mutațiilor CIAS1/NLRP3 reprezintă un test de confirmare, fără a influența însă atitudinea terapeutică, deoarece atât pacienții cu mutații pozitive, cât și cei negativi răspund la inhibarea IL-1.

Managementul pacienților cu CAPS are ca scop ameliorarea simptomelor prin prevenirea expunerii la temperaturi scăzute sau la stres prelungit. Anterior, corticoterapia orală în doze mari, AINS, antihistaminice, inhibitori ai TNF, terapii imunosupresoare (metotrexat, ciclofosamidă, azatioprină, ciclosporină, micofenolat mofetil, talidomidă) erau adesea folosite, dar cu beneficii modeste.

În ciuda heterogenității clinice, toți pacienții cu FACS, MWS și NOMID răspund la inhibarea IL-1. Remiterea simptomelor și scăderea markerilor inflamatorii au furnizat o dovadă importantă că inflamația sistemică și organică specifică observată în aceste tulburări este dependentă de IL-1 $\beta$ . Cu toate acestea, creșterea excesivă osoasă nu este influențată de administrarea tratamentului, ceea ce sugerează că odată ce leziunea este stabilită, progresia sa este independentă de IL-1.

### Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea medicamentului Kineret au fost demonstrate la bolnavii cu CAPS cu diverse grade de severitate a bolii. Într-un studiu clinic ce includea 43 de pacienți adulți, copii și adolescenți (36 de pacienți cu vârste cuprinse între 8 luni și sub 18 ani) cu CAPS în formă severă (NOMID/CINCA și MWS), s-a observat un răspuns clinic la anakinra după 10 zile de la începerea tratamentului la toți pacienții, fiind susținut pe o perioadă de până la 5 ani cu administrarea neîntreruptă de Kineret.

Tratamentul cu Kineret reduce semnificativ manifestările CAPS, inclusiv o reducere a simptomelor de febră, erupții cutanate, dureri articulare, cefalee, fatigabilitate și congestie oculară, care apar frecvent. Se poate vedea o reducere rapidă și susținută a tuturor concentrațiilor de biomarkeri de inflamație; amiloidul seric A (SAA), proteina C reactivă (PCR) și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și se poate observa o normalizare a modificărilor hematologice inflamatorii. În forma gravă de CAPS, tratamentul pe termen lung îmbunătățește manifestările organelor sistemice inflamatorii ale ochiului, urechii interne și SNC. Acuitatea auditivă și vizuală nu s-au deteriorat și mai mult în timpul tratamentului cu anakinra.

Analiza evenimentelor adverse rezultate în urma tratamentului clasificată de prezența mutației CIAS1a demonstrat că nu s-au înregistrat diferențe majore între grupurile CIAS1 și non-CIAS1 în ratele de raportare ale evenimentelor adverse generale, 7,4, respectiv 9,2. Rate similare au fost obținute pentru grupurile de la nivelul ASC,

cu excepția tulburărilor de vedere cu 55 evenimente adverse (rata 0,5), dintre care 35 de hiperemii oculare (care pot fi un simptom și al CAPS) în grupul CIAS1 și 4 evenimente adverse în grupul non-CIAS1 (rata 0,1).

## **EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE**

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

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 17 septembrie 2014, 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 tratamentul CAPS, inclusiv:

- Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul cronic infantil neurologic-cutanat-articular (CINCA)
- Sindromul Muckle-Wells (MWS)
- Sindromul autoinflamator familial la rece (FCAS), este **important**.

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

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

Pe site-ul NICE nu există un raport de evaluare a tratamentului cu Kineret/Anakinra în sindroamele periodice asociate cu criopirina.

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

Conform raportului publicat pe site-ul SMC în data de 6 noiembrie 2015 anakinra (kineret) nu este aprobat pentru administrare în Scoția pentru tratamentul sindroamelor periodice asociate cu criopirina, pentru că nu există o solicitare de evaluare pentru această indicație din partea deținătorului autorizației de punere pe piață.

#### **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 sindroamele periodice asociate cu criopirina.

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

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



### 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 **24 de** state, membre ale Uniunii Europene, respectiv Austria, Belgia, Cipru (rambursare individuală), Cehia (rambursare individuală), Croația (rambursare individuală), Danemarca, Estonia (rambursare individuală), Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Letonia (rambursare individuală), Lituania (rambursare individuală), Luxemburg, Malta, Polonia, Slovacia (rambursare individuală), Slovenia, 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 sindroamele periodice asociate cu criopirina (CAPS) ca boli rare. Există puține studii epidemiologice despre prevalența CAPS, estimările ajungând la 1 până la 10 pacienți la 100000 de persoane în Europa și Statele Unite.

Criopirinopatiile sunt cauzate de mutații moștenite dominant sau de novo în gena NLRP3 (cunoscută și sub numele de CIAS1), localizată pe cromozomul 1q44, cu o penetranță variabilă. NLRP3 codifică proteina NALP3 care după activare oligomerizează și recrutează alte proteine, formând în final un ansamblu multiproteic numit inflamazom. Acesta induce inflamația prin activarea și secreția de interleukină IL-18 și IL-1 $\beta$ .

Eliberarea crescută de IL-1 $\beta$ , o citokină implicată în apariția febrei, vasodilatației și inflamației sistemice, este mecanismul patogen principal în apariția CAPS.

Anakinra este un antagonist al receptorilor de interleukină-1 uman (r-metHuIL-1ra) produs în celule de *Escherichia coli* prin tehnologie ADN recombinant.

Anakinra, un antagonist al receptorului IL-1 uman recombinat, neglicozilat, neutralizează activitatea biologică a interleukinei-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) și a interleukinei-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) prin inhibarea competitivă a legării acestora de receptorul de tip I al interleukinei-1 (IL-1RI). Anakinra a fost primul medicament biologic utilizat pentru tratarea CAPS.

Anakinra oferă un răspuns clinic rapid și susținut, cu scăderea simptomelor și reactanților de fază acută și traversează bariera hematoencefalică, ameliorând meningita aseptică, inflamația oculară și cohleară în cazurile CINCA/NOMID.

Eficacitatea tratamentului cu anakinra la pacienții cu sindroame periodice asociate cu criopirina a fost citată în mai multe publicații:

- Kullenberg et. Al, *Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes*, Rheumatology, Volume 55, Issue 8, August 2016. În acest studiu, administrarea anakinra pacienților cu CAPS severă timp de până la 5 ani a fost sigur și bine tolerat atât la copii, cât și la adulți, majoritatea reacțiilor adverse aparând în primele luni după inițierea tratamentului.
- Koné-Paut et. Al, *Anakinra for cryopyrin-associated periodic syndrome*, Expert Review of Clinical Immunology 2014. Anakinra a fost primul agent anti-IL-1 folosit pentru a trata toate fenotipurile CAPS cu cea mai detaliată experiență în cele mai severe sindroame CINCA. Efectul complet al medicamentelor anti IL-1 asupra prevenirii și reversibilității organelor afectate trebuie încă definit. Siguranța lor pe termen lung necesită o urmărire atentă a pacienților în registrele internaționale de colaborare.
- Kuemmerle-Deschner et. Al, *Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome*, ARTHRITIS & RHEUMATISM 2011, studiu observațional cu un singur centru. Tratamentul cu anakinra s-a dovedit sigur și eficient, ducând la o îmbunătățire semnificativă a activității bolii atât la 2 săptămâni, cât și pe termen lung.

## 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 este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă***

<i>Criteria de evaluare</i>	<i>Punctaj</i>
<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
2.6. 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
<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>	
3.1. 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
<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>70</b>

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 sindroamele periodice asociate cu criopirina (CAPS), 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 **includere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Anakinra și DC Kineret 100 mg/0,67 ml soluție injectabilă în seringă preumplută, pentru *tratamentul CAPS, inclusiv:*

- *Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID)/sindromul cronic infantil neurologic-cutanat-articular (CINCA)*
- *Sindromul Muckle-Wells (MWS)*
- *Sindromul autoinflamator familial la rece (FCAS).*

### Referințe bibliografice:

1. RCP Kineret ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211217154390/anx\\_154390\\_ro.pdf](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-13551\\_KINERET\\_Ins\\_avis1\\_CT13551.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13551_KINERET_Ins_avis1_CT13551.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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kineret-h-c-363-ii-0070-epar-assessment-report-variation_en.pdf))
4. Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/anakinra-kineret-nonsubmission-111615/>)
5. 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
6. 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, actualizat
7. Studiul Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27143789/>)



8. Studiul Anakinra for cryopyrin-associated periodic syndrome (<https://sci-hub.se/10.1586/1744666X.2014.861325>)
9. Studiul Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome (<https://sci-hub.se/10.1002/art.30149>)

Raport finalizat in data de: 16.05.2023

**Coordonator DETM**

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

