

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost –volum):

Anakinra este indicat pentru tratamentul:

- a) **febrei mediteraneene familiale (FMF)**, la pacienți cu rezistență, intoleranță sau contraindicații la tratamentul cu colchicină
- b) **sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS)**, inclusiv:
 - **Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID) / sindromul cronic infantil neurologic-cutanat-articular (CINCA)**
 - **Sindromul Muckle-Wells (MWS)**
 - **Sindromul familial autoimun inflamator la rece (FCAS)**

II. Criterii de includere a unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere

1.1 Diagnostic confirmat de:

- a. febra mediteraneana familiala (FMF), la pacienți cu rezistență, intoleranță sau contraindicații la tratamentul cu colchicină
- b. sindroamelor periodice asociate cu criopirină (CAPS), inclusiv:
 - Boala inflamatorie multisistemică cu debut neonatal (NOMID) / sindromul cronic infantil neurologic-cutanat-articular (CINCA)
 - Sindromul Muckle-Wells (MWS)
 - Sindromul familial autoimun inflamator la rece (FCAS)

1.2 Forme active de boală (definite prin prezența manifestărilor clinice, asociat sau nu cu valori crescute ale CRP și/sau a Amiloidul seric A).

1.3 Tratamentul cu Anakinra se recomandă la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de minimum 8 luni sau cu o greutate de minimum 10 kg.

In evaluarea pacientului, medicul curant va urmări următoarele elemente:

- Clinice: episoade recurente de febră, erupție asemănătoare urticariei sau de alte tipuri, conjunctivită, artralгии, mialгии, limfadenopatii, dureri abdominale, cefalee, serozite, etc;
- Modificări ale investigațiilor de laborator: leucocitoză marcată cu neutrofilie și trombocitoză, anemie, creșterea reactanților de fază acută.
- Se mai pot folosi, după caz, pentru evaluarea afectării SNC în NOMID/CINCA inclusiv puncții lombare (pentru a identifica leucocitoza cu neutrofilia, creșteri ale nivelului de proteine, creșterea presiunii intracraniene), IRM cerebral (pentru depistarea cazurilor de meningită aseptică, pentru identificarea captării la nivelul cohleei, incriminată ca fiind originea inflamatorie a pierderii auzului în MWS și NOMID).

2. Criterii de excludere:

- Reacții de hipersensibilitate severă sau intoleranță la Anakinra
- Lipsa/retragerea consimțământului pacientului / reprezentantului legal al pacientului (pentru minori) față de tratament
- Pierderea calității de asigurat
- Lipsa răspunsului la tratament

III. Tratament: doză / mod de administrare / perioada de tratament / ajustare doze:

Doze:

a. Febra mediteraneana familiala:

Doza recomandată pentru pacienți cu greutatea de minim 50 kg este de 100 mg/zi administrată prin injecție subcutanată. La pacienții cu greutatea sub 50 kg doza se stabilește în funcție de greutatea corporală, cu o doză recomandată de 1-2 mg/kg/zi. La copiii cu răspuns inadecvat doza poate fi crescută până la 4 mg/kg/zi.

b. Sindroamele periodice asociate cu criopirină (CAPS), inclusiv:

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

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

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.

Mod de administrare: - subcutanată.

IV. Contraindicații/ precauții:

Screening pentru tuberculoză

Înainte de începerea tratamentului, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă și latentă cu tuberculoză: incluzând o anamneză detaliată, teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold și radiografia toracică. Pacienții trebuie monitorizați strict pentru depistarea semnelor și simptomelor de tuberculoză în timpul tratamentului cu Anakinra și după oprirea acestuia. Toți pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală dacă apar semnele sau simptomele de tuberculoză (de exemplu, tuse persistentă, pierdere în greutate, subfebrilitate) în timpul tratamentului cu Anakinra.

Tratamentul cu Anakinra nu trebuie început la bolnavii cu infecții active și în principiu trebuie întrerupt dacă se dezvoltă o infecție gravă. La bolnavii cu CAPS sau FMF cărora li s-a administrat Anakinra, există riscul de acutizări ale bolii la întreruperea tratamentului; cu monitorizare atentă, tratamentul cu Anakinra poate fi continuat și în timpul unei infecții grave.

Medicii trebuie să fie precauți în cazul administrării de Anakinra la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cu afecțiuni preexistente care le pot crește predispoziția de a face aceste infecții.

Reacțiile alergice, inclusiv reacții anafilactice și angioedem, au fost raportate cu o frecvență redusă. Majoritatea acestor reacții au fost erupții cutanate maculo-papulare sau urticariene. Dacă apare o reacție alergică severă, trebuie oprită administrarea de Anakinra și trebuie început tratamentul adecvat.

Anakinra se elimină prin filtrare glomerulară și metabolizare tubulară ulterioară. În consecință, clearance-ul plasmatic al Anakinra scade odată cu reducerea funcției renale. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (CLcr 60 - 89 ml/min), dar trebuie administrat cu precauție la pacienții 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 Anakinra o dată la două zile.

Nu trebuie început tratamentul cu Anakinra la pacienții cu neutropenie (NAN < $1,5 \times 10^9/l$). Se recomandă determinarea numărului de neutrofile înainte de începerea tratamentului, iar în timpul tratamentului numărul de neutrofile se va determina lunar în primele 6 luni de tratament și trimestrial după aceea. La pacienții care devin neutropenici (NAN < $1,5 \times 10^9/l$), NAN trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul cu Anakinra trebuie întrerupt.

La pacienții cu NOMID/CINCA la care s-au administrat doze crescute de Anakinra pe perioade lungi și care au prezentat depozite de amiloid la locul de injectare s-au raportat cazuri izolate de amiloidoză sistemică AILIRAP (proteină antagonist al receptorilor de IL-1). La pacienții cu depozite de amiloid la locul de injectare, confirmate, se recomandă ținerea sub observație pentru depistarea simptomelor de amiloidoză sistemică, inclusiv monitorizarea îndeaproape pentru proteinurie.

V. Monitorizarea tratamentului / criterii de evaluare a eficacității terapeutice:

- pacienții tratați cu Anakinra trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot să apară în cursul tratamentului.
- Monitorizarea eficacității tratamentului se face prin evaluarea globală a medicului, monitorizarea semnelor și simptomelor clinice, a reactantilor de faza acută.
- În formele severe de CAPS, după caz, pe lângă evaluarea simptomelor clinice și a markerilor de inflamație, se poate face, după caz, evaluarea inflamației SNC inclusiv a urechii interne (RMN sau CT, puncție lombară și audiologie) și a ochilor (evaluări oftalmologice), de obicei 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.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- Tratamentul cu Anakinra nu trebuie început la bolnavii cu neutropenie (NAN < $1,5 \times 10^9/l$)
- Reacții adverse severe care impun întreruperea tratamentului
- Administrarea în continuare a tratamentului cu Anakinra la pacienții care nu prezintă o îmbunătățire clinică trebuie reevaluată de medicul curant.

VII. Prescriptori: inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea reumatologie, pediatrie, medicina internă.”