”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 339 cod (L04AC08): DCI CANAKINUMABUM

I. Indicația terapeutică:

Sindroame febrile periodice

Canakinumabum 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

Canakinumabum 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 şi 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 şi simptome, în afară de urticaria indusă de frig.

- Sindromului periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS)
- Sindromului hiperimunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD)
- Febrei familiale mediteraneane (FMF)

II. Criterii de includere a unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere

- Diagnostic confirmat de sindroame febrile autoinflamatorii periodice (la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă): sindroame periodice asociate cu criopirină (CAPS), sindrom periodic asociat cu receptorul factorului de necroză tumorală (TRAPS), sindromul hiperimunoglobulinemiei D (HIDS)/deficitului de mevalonat kinază (MKD), febră familială mediteraneană (FMF)
- Forme active de boală (definite prin prezența manifestărilor clinice, valori crescute ale CRP și/sau a Amiloidul seric A).

Medicul curant va urmari urmatoarele elemente:

- Clinice: episoade recurente de febră, erupție asemănătoare urticariei sau de alte tipuri, conjunctivită, artralgii, mialgii, 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 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 severa sau intoleranta la Canakinumab
- Lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament
- Pierderea calităţii de asigurat
- Lipsa răspunsului la tratament

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

Doze:

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.

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/kgc. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie menținută schema terapeutică intensivă cu doze de 300 mg sau 4 mg/kgc 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/kgc. 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/kgc 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/kgc. Dacă ulterior se obține un răspuns complet la tratament, trebuie avută în vedere menținerea schemei de tratament cu doze crescute de 8 mg/kgc la intervale de 8 săptămâni în funcție de evaluarea clinică individuală.

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste - doza inițială recomandată de canakinumab pentru pacienții cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF este:

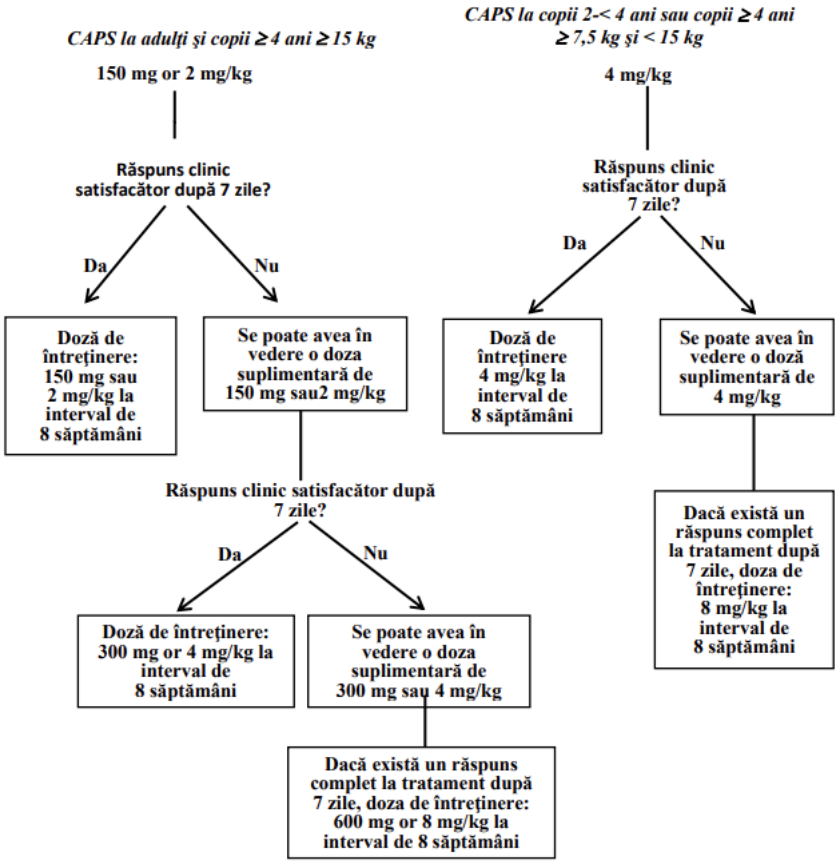
- 150 mg pentru pacienții cu greutate corporală > 40 kg
- 2 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 7,5 kg și ≤ 40 kg

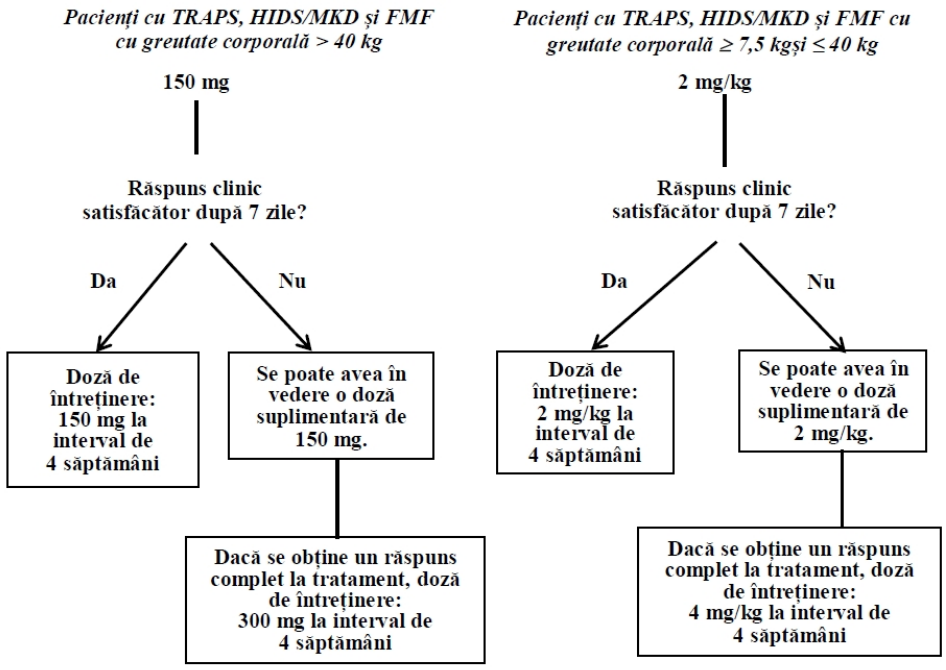
Această doză se administrează la interval de patru săptămâni, ca doză unică, prin injectare subcutanată.

Dacă nu a fost obținut un răspuns clinic satisfăcător la 7 zile de la începerea tratamentului, poate fi avută în vedere administrarea unei a doua doze de canakinumab de 150 mg sau 2 mg/kg. Dacă ulterior se obţine un răspuns complet la tratament, trebuie menţinută schema de tratament cu doze crescute de 300 mg (sau 4 mg/kg pentru pacienții cu greutate corporală ≤ 40 kg), administrate la interval de 4 săptămâni.

Pentru tratamentul febrei familiale mediteraneene (FMF) canakinumab trebuie administrat în asociere cu colchicina, dacă este cazul.

Mod de administrare: - subcutanată.
Locurile adecvate pentru injectare sunt următoarele: în partea superioară a coapsei, abdomen, în partea superioară a brațului sau fese. Se recomandă să se selecteze un alt loc de injectare, 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 injectarea în țesut cicatrizat, deoarece aceasta poate duce la o expunere insuficientă la canakinumab.





IV. Contraindicații/ precauții:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Infecții: - canakinumab este asociat cu o incidență crescută a infecțiilor grave. Ca urmare, pacienții trebuie monitorizați atent, pentru detectarea semnelor și simptomelor infecțiilor în timpul și după tratamentul cu canakinumab. Medicii trebuie să fie precauți în cazul administrării canakinumab la pacienți cu infecții, antecedente de infecții recurente sau cu boli preexistente care îi pot predispune la infecții.
Tratamentul cu canakinumab nu trebuie inițiat sau continuat la pacienții cu infecții severe, care necesită intervenție medicală. In cazul aparitiei unei infectii severe in timpul terapiei cu canakinuma, tratamentul se intrerupe temporar, pana la vindecarea infectiei.

Screening pentru tuberculoză
La aproximativ 12% dintre pacienți cu CAPS la care s-a efectuat testul cutanat PPD (derivat proteic purificat) în cadrul studiilor clinice, testarea ulterioară a dus la un rezultat pozitiv în timpul tratamentului cu canakinumab, fără a exista dovezi clinice de infecție latentă sau activă cu tuberculoză. Nu se cunoaște dacă administrarea inhibitorilor interleukinei-1 (IL-1), cum este canakinumab, creste riscul de reactivare a tuberculozei. Înainte de începerea tratamentului, toți pacienții trebuie evaluați pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă și latentă cu tuberculoză. Mai ales la pacienții adulți, această evaluare trebuie să includă o anamneză detaliată. Trebuie efectuate teste de screening adecvate (de exemplu, test cutanat la tuberculină, test de eliberare de interferon gamma sau radiografie toracică) la toți pacienții (pot fi aplicabile recomandările locale). Pacienții trebuie monitorizați strict pentru depistarea semnelor și simptomelor de tuberculoză în timpul tratamentului cu canakinumab 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 canakinumab. În cazul conversiei de la un rezultat negativ la unul pozitiv al testului PPD, mai ales la pacienții cu risc mare, trebuie luate în considerare testele alternative de screening pentru infecția cu tuberculoză.

Neutropenie și leucopenie
Frecvent s-au observat apariția neutropeniei (număr absolut de neutrofile [NAN] < 1,5 x 10^9/l) și a leucopeniei la administrarea de medicamente care inhibă IL-1, inclusiv canakinumab. Tratamentul cu canakinumab nu trebuie inițiat la pacienții cu neutropenie sau leucopenie. Se recomandă ca numărul de leucocite (WBC), inclusiv numărul de neutrofile, să fie evaluat înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la intervale de 1 până la 2 luni. În cazul terapiei cronice sau repetate, se recomandă evaluarea periodică a numărului de leucocite în timpul tratamentului. Dacă la un pacient apare neutropenie sau leucopenie, numărul de leucocite trebuie strict monitorizat și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Neoplazii
Au fost raportate neoplazii la pacienții tratați cu canakinumab. Nu se cunoaște riscul dezvoltării de neoplazii în timpul terapiei cu anti-interleukină (IL)-1.

Reacții de hipersensibilitate
Au fost raportate reacții de hipersensibilitate la terapia cu canakinumab. Majoritatea acestor evenimente a fost de intensitate ușoară. În timpul dezvoltării clinice a canakinumab nu au fost raportate reacții anafilactoide sau anafilactice, care pot fi atribuite tratamentului cu canakinumab, la peste 2600 pacienți. Totuși, riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate severe, care nu este neobișnuit în cazul administrării injectabile de proteine, nu poate fi exclus.

Funcție hepatică
În cadrul studiilor clinice au fost raportate cazuri tranzitorii și asimptomatice de creștere a valorilor serice ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei.

Vaccinări
Nu există date disponibile privind riscul transmisiei secundare a infecţiei prin vaccinuri vii (atenuate) la pacienți cărora li se administrează canakinumab. Ca urmare, vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu canakinumab, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc clar riscurile.
Înainte de inițierea terapiei cu canakinumab, se recomandă ca pacienților adulți, copii și adolescenți să li se administreze toate vaccinurile, după caz, incluzând vaccinul pneumococic și vaccinul antigripal inactivat.

Reacții adverse:
Cele mai frecvente reacții adverse la medicament au fost infecțiile, predominant la nivelul căilor respiratorii superioare. Nu s-a observat niciun impact asupra tipului sau frecvenței reacțiilor adverse la medicament la administrarea tratamentului pe termen lung.

În timpul studiilor clinice cu canakinumab la pacienții cu CAPS, valorile medii ale hemoglobinei au crescut, iar numărul de leucocite, neutrofile și trombocite a scăzut.
La pacienții cu CAPS au fost observate rar creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor.

La pacienții cu CAPS tratați cu canakinumab, au fost observate creșteri asimptomatice și ușoare ale bilirubinemiei, fără creșteri concomitente ale valorilor serice ale transaminazelor.
În cadrul studiilor deschise, pe termen lung, cu creștere a dozei, reacții ca infecțiile (gastroenterită, infecții ale căilor respiratorii superioare), vărsături și amețeli au fost mai frecvent raportate în cadrului grupului în care s-au administrat doze de 600 mg sau 8 mg/kgc decât în alte grupuri.

La pacienţii cu TRAPS, HIDS/MKD şi FMF au fost raportate scăderi ≥ grad 2 ale numărului de neutrofile au apărut la 6,5% dintre pacienţi (frecvente) şi scăderi de grad 1 au apărut la 9,5% dintre pacienţi, scăderile au fost, în general, tranzitorii şi infecţia asociată cu neutropenie nu a fost identificată ca reacţie adversă.
La pacienţii cu TRAPS, HIDS/MKD și FMF au fost raportate scăderi ale numărului de plachete (≥ grad 2) au apărut la 0,6% dintre pacienţi, hemoragia nu a fost identificată ca reacţie adversă. Scăderea ușoară și trecătoare de grad 1 a numărului de plachete a avut loc la 15,9% dintre pacienți, fără evenimente adverse asociate de tip hemoragie.

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

- pacienții tratați cu Canakinumab (Ilaris) 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 valorilor proteinei C reactive, ale amiloidului seric A.

VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului

- Reacții adverse severe care impun întreruperea tratamentului
- Administrarea în continuare a tratamentului cu canakinumab 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.”