

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Anakinra (Kineret®) en Fiebre Mediterránea Familiar

IPT, 46/2021. V1

Fecha de publicación: 8 de octubre de 2021<sup>†</sup>

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es un trastorno autoinflamatorio hereditario caracterizado por episodios o ataques recurrentes y auto limitados de fiebre e inflamación serosa. Es el más común de los síndromes monogénicos de fiebre periódica. Afecta aproximadamente a 150.000 individuos en todo el mundo, principalmente ubicados en la cuenca mediterránea (1).

Se considera una enfermedad de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones de ganancia de función en el gen MEFV (Mutated Mediterranean fever-associated gene), que codifica la proteína pirina (1). Se ha demostrado que esta proteína actúa como un regulador de la inflamación mediada por IL-1 $\beta$ , que desempeña un papel importante en la patogénesis de la FMF.

La FMF se manifiesta con un cuadro clínico típico con ataques febriles recurrentes acompañados de signos de peritonitis, pleuritis o sinovitis aguda, con una duración aproximada de 1 a 3 días, que se resuelven espontáneamente. La piel puede verse afectada por eritema erisipeloides. Estos ataques ocurren de forma recurrente sin una periodicidad fija, y los pacientes no presentan síntomas entre los ataques. El estrés emocional, la fatiga, la cirugía, la menstruación, el ejercicio vigoroso y la exposición al frío pueden desencadenar un ataque, pero no se conoce un precipitante definitivo.

Análíticamente los ataques se caracterizan por elevación de los reactantes de fase aguda, incluyendo velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), proteína amiloide sérica (SAA), fibrinógeno, haptoglobina, C3 y C4. Además estos parámetros pueden permanecer elevados entre ataques. La complicación más severa y potencialmente mortal es la amiloidosis A secundaria (AA), siendo la principal causa de muerte prematura en los pacientes con FMF (2).

Los ataques comienzan antes de los 20 años en el 90% de los pacientes. En una minoría de pacientes la enfermedad puede debutar en la edad adulta, pudiendo asociarse a formas más leves de la enfermedad<sup>3</sup>. El diagnóstico de la FMF es clínico y puede apoyarse en pruebas genéticas aunque un resultado negativo no necesariamente excluye el diagnóstico.

Según la guía más reciente de la European League Against Rheumatism (EULAR), el manejo de estos pacientes se basa en dos objetivos fundamentales. El primero es prevenir los ataques clínicos y el segundo es suprimir la inflamación subclínica crónica y la elevación de reactantes de fase aguda, en particular la proteína SAA, y sus consecuencias, incluida la amiloidosis secundaria y sus complicaciones a largo plazo (4).

La colchicina es el pilar básico del tratamiento de la FMF. Ésta es eficaz en el control de los ataques y de la amiloidosis asociada y se recomienda el inicio de tratamiento con colchicina tan pronto se llegue al diagnóstico clínico de FMF (EULAR). La colchicina consigue prevenir los brotes de la enfermedad en la mayoría de los pacientes

adecuadamente tratados. Aproximadamente el 10-20% de los pacientes con FMF son resistentes a colchicina, es decir que presentan al menos un ataque al mes a pesar del tratamiento, y 10-20% de los pacientes son o resistentes o parcialmente respondedores o presentan intolerancia al tratamiento con colchicina (1).

En los pacientes en los que la colchicina no resulta adecuada se debe considerar el inicio de tratamiento biológico con un anti IL-1, según la última guía de la EULAR. Actualmente los anti IL-1 que cuentan con aprobación en esta indicación son canakinumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante IgG1/k dirigido contra la IL-1 $\beta$  humana, y más recientemente aprobado en esta indicación, anakinra, que bloquea la actividad de IL-1 $\alpha$  y de la IL-1 $\beta$  (4-6).

Otras alternativas terapéuticas recogidas en la literatura en estos pacientes incluyen talidomida, interferón alfa, colchicina intravenosa, y anti TNF. Todos estos agentes cuentan con menor evidencia en esta indicación, y ninguno ha sido aprobado para el tratamiento de la FMF.

## ANAKINRA (KINERET®) (5)

Anakinra está indicado para el tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF). Anakinra debe administrarse en combinación con colchicina, si corresponde.

El tratamiento con anakinra debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la FMF.

La dosis recomendada para niños y pacientes que pesen 50 kg o más es de 100 mg / día mediante inyección subcutánea (sc). En pacientes con un peso inferior a 50 kg las dosis se administrarán en función del peso corporal, con una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día. En niños con respuesta inadecuada, la dosis se puede incrementar hasta un máximo de 4 mg/kg/día.

Los datos de eficacia en niños menores de 2 años con FMF son limitados.

Anakinra se administra mediante inyección subcutánea de jeringa graduada precargada que permite administrar dosis de entre 20 y 100 mg. Dado que la dosis mínima es de 20 mg, la jeringa no es apta para pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 10 kg.

## Farmacología

Anakinra neutraliza la actividad biológica tanto de la interleucina-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) como de la interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) al inhibir competitivamente su unión al IL-1RI (receptor de interleucina-1, tipo I), controlando así activamente la inflamación. La interleucina-1 (IL-1) es una citocina proinflamatoria clave, que interviene en muchas respuestas celulares, entre ellas, aquellas importantes en la inflamación sinovial.

En pacientes con FMF, la mutación del gen MEFV que codifica la pirina produce un mal funcionamiento y una sobreproducción de IL-1 $\beta$  en el inflammasoma de FMF. La FMF no tratada se caracteriza por un aumento de la PCR y la SAA. La administración de Kineret produce una disminución de los reactivos de fase aguda (por ejemplo, PCR y AAS).

## Eficacia

La aprobación de anakinra en su indicación en la FMF se basa principalmente en datos bibliográficos de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con FMF (Ben-Zvi et al. 2017). Además, los siguientes estudios y análisis se han presentado como apoyo: datos bibliográficos de 12 estudios clínicos retrospectivos no controlados (Akar et al. 2018 y otros) y datos preliminares de un estudio en curso en vida real realizado en el hospital Tel Hashomer en Israel. En la Tabla 1 se expone un resumen de las características de los estudios analizados.

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC RevalMed SNS: 4 de febrero de 2021.

**Tabla 1. Características de los estudios**

Estudio	Diseño - Duración del estudio	N	Dosis de colchicina	Dosis de Anakinra - Tiempo con anakinra (meses)
<b>Estudio prospectivo aleatorizado doble ciego controlado por placebo.</b>				
Ben-Zvi et al. 2017	Aleatorizado doble ciego controlado - 4 m.	Anakinra 12 adultos Placebo 13 adultos	Media±DE 2.2±0.8 mg/día Media±DE 2.1±0.5 mg/día	100 mg/día - 4 m
<b>Estudios retrospectivos no controlados</b>				
Akar et al. 2018	Multicéntrico retrospectivo de revisión de historias clínicas - > 6 meses	151 adultos	Media 1.7 mg/día	100 mg/día (96.4%) 50-300 mg/día (3.6 %) Media 19.6 (6- 98m)
Vitale et al. 2016	Multicéntrico retrospectivo de revisión de historias clínicas - No reportado	29 adultos 3 niños	No reportado	No reportado - Media±DE 24.34± 27.03
Kucuksahin et al. 2017	Multicéntrico retrospectivo de revisión de historias clínicas - No reportado	24 adultos	1 a 2 mg/día	100 mg/día - 2.5-36 m
Ozen et al. 2017	Multicéntrico retrospectivo de revisión de historias clínicas en pacientes con más de un año de seguimiento	20 (edad no reportada)	No reportado	No reportado - Mediana con Anti-IL-1 3.0 m (1.0 - 96.0)
Pecher et al. 2017	Unicéntrico retrospectivo de revisión de historias clínicas - No reportado	13 adultos	2 mg/día	100 mg/día - Mediana 36 (8 to 64)
Rossi-Semerano et al. 2015	Multicéntrico retrospectivo de revisión de historias clínicas de enero 2011 a enero 2013	13 adultos y niños	No reportado	100 mg/día (adultos) 1-6 mg/kg/día (niños) - Mediana 13 (RIC 27)
Cetin et al. 2015	Multicéntrico retrospectivo de revisión de historias clínicas	10 adultos 2 niños	mediana 1.5 mg/día, (1-3)	100 mg/día - Mediana 14 (4-36)

**Tabla 1. Características de los estudios**

Estudio	Diseño - Duración del estudio	N	Dosis de colchicina	Dosis de Anakinra - Tiempo con anakinra (meses)
	- No reportado			
Eroglu et al. 2015	Unicéntrico retrospectivo de revisión de historias clínicas entre 2006 y 2013.	11 niños adultos	Mediana 0.035 mg/kg/día (0.03-0.06 mg/kg/día)	1-5 mg/kg/día - Mediana 8 m (4-60)
Özçakar et al. 2016	Unicéntrico retrospectivo de revisión de historias clínicas - No reportado	2 adultos 8 niños	Pacientes ≥11 años; 2-3 mg/día Pacientes <11 años; 1.5 mg/día	1 mg/kg/día, (max 100 mg/day)* - Mediana 15 (9 - 40)
Basaran et al. 2015	Multicéntrico retrospectivo de revisión de historias clínicas - No reportado	1 adulto 7 niños	2 mg/día	1 mg/kg/día, incremento a 3 mg/kg/día si era necesario - Media 16.1 (3-28)
Meinzer et al. 2011	Multicéntrico retrospectivo de revisión de historias clínicas - No reportado	2 adultos 4 niños	1 a 2 mg/día	100 mg/día (adultos) 1 mg/kg/día (niños) - Mediana 8 (2 -18)
Özen et al. 2011	Unicéntrico retrospectivo de revisión de historias clínicas - No reportado	5 niños y adultos	1.5 mg/día	1 a 2 mg/kg/día - Mediana 9 (2-30)
*Se administró 3 veces a la semana en pacientes con insuficiencia renal crónica Fuente: EPAR				

El estudio principal (Ben-Zvi et al 2017) es un ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo. Tenía como objetivo evaluar la eficacia de anakinra en pacientes adultos entre 18 y 65 años, con diagnóstico de FMF (según criterios de Tel Hashomer) resistente a pesar de dosis máximas de colchicina (2-3mg/día) y portadores de al menos dos mutaciones MEFV. Los pacientes eran aleatorizados a recibir 100mg/día de anakinra sc o bien placebo sc durante 4 meses. Durante el estudio se mantuvo la colchicina a dosis de entre 2.1 y 2.2mg/día, y al menos a 1.5mg/día en pacientes intolerantes a dosis mayores. Se permitió el uso de analgésicos y otros tratamientos concomitantes siempre que no se esperara que interfirieran con la evolución de la enfermedad, excluyendo el uso de fármacos biológicos, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) corticoides sistémicos, o el uso previo de otros anti IL-1.

Las variables principales de eficacia fueron el número de ataques al mes y el número de pacientes con una media de menos de 1 ataque al mes. Los ataques se definieron mediante el cumplimiento de los siguientes criterios: fiebre de  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  con una duración de entre 6 horas y 7 días, acompañada de al menos una de las siguientes: dolor abdominal compatible con peritonitis, dolor torácico compatible con pleuritis, dolor articular tipo monoartritis de las grandes articulaciones de los miembros inferiores, o manifestaciones dermatológicas compatibles con erupción erisipeloides. Además como variables secundarias de eficacia se evaluaron las diferencias entre ambos grupos en número de ataques por localización, niveles de reactantes de fase aguda, calidad de vida (escala visual analógica (VA) de 0 a 10) y uso de analgésicos. Además se llevaron a cabo dos análisis post hoc:

- Análisis de supervivencia con un objetivo de 4 ataques. El objetivo de 4 ataques se basó en el criterio principal de inclusión: al menos 1 ataque por mes multiplicado por 4 meses (duración del estudio).

- Proporción de pacientes que lograron una mejoría con el tratamiento con anakinra o placebo, de acuerdo con la puntuación FMF50 familiar modificada. El cálculo se basó en los porcentajes de pacientes con una mejoría de al menos un 50% en  $\geq 3$  de los 4 ítems siguientes 1) el número total de ataques, 2) número de ataques articulares, 3) niveles de PCR y SAA (o alcanzar valores normales, definidos como  $\leq 5\text{ mg/L}$  para PCR y  $\leq 10\text{ mg/L}$  para SAA), 4) y calidad de vida.

Se incluyeron a un total de 25 pacientes, que fueron aleatorizados y estratificados por sexo, 12 a recibir anakinra y 13 a recibir placebo. Ningún paciente del grupo de anakinra abandonó el tratamiento, mientras que 7 pacientes del grupo de placebo abandonaron: 5 por falta de eficacia, 1 por embarazo y 1 por alergia medicamentosa. Todos los pacientes aleatorizados, los 12 del grupo de tratamiento y los 13 del grupo placebo se incluyeron en el análisis. Las características basales demográficas y de enfermedad estaban bien equilibradas entre ambos grupos. (Tabla 2.)

**Tabla 2. Características basales de los pacientes del estudio Ben-Zvi et al 2017.**

Parámetro	Anakinra (n=12)	Placebo (n=13)
Sexo, % femenino	58	54
Edad, años	38.4 $\pm$ 10	36.1 $\pm$ 12.4
Dosis de colchicina, mg/día	2.2 $\pm$ 0.8	2.1 $\pm$ 0.5
Nº de ataques por mes por pacientes antes de la intervención	4.6 $\pm$ 4.3	5 $\pm$ 2.5
Nº de ataques abdominales por mes por paciente	2.1 $\pm$ 1.6 (n=11)	1.7 $\pm$ 1.8 (n=12)
Nº de ataques torácicos por mes por paciente	1.5 $\pm$ 1.6 (n=10)	1.4 $\pm$ 1.5 (n=12)
Nº de ataques articulares por mes por paciente	3 $\pm$ 3.7 (n=11)	2.7 $\pm$ 2.4 (n=11)
Nº de ataques cutáneos por mes por paciente	5.1 $\pm$ 6.9 (n=2)	1.1 $\pm$ 1.3 (n=4)
VSG, mm/h	27.1 $\pm$ 15 (n=12)	33.8 $\pm$ 15.4 (n=10)
PCR, mg/L	23.3 $\pm$ 38.2	43.5 $\pm$ 54.2

Parámetro	Anakinra (n=12)	Placebo (n=13)
	(n=12)	(n=13)
SAA, mg/L	104.1 $\pm$ 186 (n=11)	218.5 $\pm$ 368.2 (n=13)
% de pacientes con genotipo homocigotos para M694V MEFV	83	70
Puntuación en calidad de vida por la escala VAS (0-10)	4 $\pm$ 2.3	3.9 $\pm$ 1.5
Nº de comorbilidades importantes	4 (n=3) <sup>1</sup>	3 (n=2) <sup>2</sup>
% de pacientes con medicamentos concomitante además de colchicina.	92	92

Excepto que se indique de otra forma los valores están expresados en media  $\pm$  desviación estándar. Los números entre paréntesis indican pacientes incluidos en el análisis si son diferentes del número original. El análisis de los ataques específicos se realizó solo para pacientes que experimentaron ataques en los sitios indicados. VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; SAA: proteína amiloide sérica

(1) Taquicardia, fibrilación auricular paroxística, accidente isquémico transitorio. (2) Estado post endocarditis bacteriana y regurgitación aórtica, vértigo episódico, ataques de pánico.

Fuente: EPAR

Resultados: el número de ataques por mes por paciente medio fue significativamente menor ( $p=0.037$ ) en el grupo de tratamiento con anakinra (1.7) frente a los tratados con placebo (3.5). El número de pacientes con  $<1$  ataque al mes fue significativamente mayor ( $p=0.005$ ) en el grupo de anakinra (6) frente al grupo placebo (0). Las diferencias entre los grupos de anakinra y placebo en el número de ataques en localizaciones específicas alcanzó significación estadística solo para los ataques en las articulaciones (media 0.8 y 2.1 respectivamente;  $p = 0.019$ ), lo que indica que la diferencia en el número total medio de ataques se debía principalmente al menor número de ataques en las articulaciones. El beneficio de anakinra también se apreció en la calidad de vida medida mediante una escala visual analógica (0-10), con puntuaciones medias de 7.7 en el grupo anakinra y 4.2 en el grupo placebo  $p=0.045$ . A pesar de que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la PCR y SAA entre los grupos en la última medición, cabe destacar la diferencia numérica observada entre el grupo tratado con anakinra y colchicina frente al grupo tratado con placebo y colchicina (PCR: 3.9 versus 19.9 mg/L; SAA (11.1 versus 110.3 mg/L) (Tabla 3.)

**Tabla 3. Resumen de resultados de eficacia principales y secundarios del estudio Ben-Zvi et al 2017.**

Parámetro	Anakinra (n=12)	Placebo (n=13)	p
<b>Variables principales</b>			
Nº de ataques mensuales (cualquier localización)	1.7 $\pm$ 1.7 (n=12)	3.5 $\pm$ 1.9 (n=11)	0.037
Nº de pacientes con $<1$ ataque al mes	6	0	0.005
<b>Variables secundarias</b>			
Nº de ataques abdominales por mes por paciente	1 $\pm$ 1.2 (n=11)	1.4 $\pm$ 1.1 (n=10)	0.38

Parámetro	Anakinra (n=12)	Placebo (n=13)	p
Nº de ataques torácicos por mes por paciente	0.7 ±0.8 (n=10)	1.6 ±1.4 (n=9)	0.3
Nº de ataques articulares por mes por paciente	0.8 ±1.6 (n=11)	2.1 ±1.1 (n=9)	0.019
Nº de ataques cutáneos por mes por paciente	0 (n=2)	0.3 ±0.6 (n=3)	–
PCR, última determinación, mg/L	3.9 ±3.6 (n=10)	19.9 ±18 (n=10)	0.069
SAA, última determinación, mg/L	11.1 ±19.1 (n=10)	110.3 ±131 (n=6)	0.069
Puntuación en escala VA de calidad de vida	7.7 ±2.3 (n=12)	4.2 ±2.9 (n=6)	0.045

Excepto que se indique de otra forma los valores están expresados en media ± desviación estándar. Los números entre paréntesis indican pacientes incluidos en el análisis si son diferentes del número original. El análisis de los ataques específicos se realizó solo para pacientes que experimentaron ataques en los sitios indicados. **PCR**: proteína C reactiva; **SAA**: proteína amiloide sérica; **VA**: visual analógica

Fuente: EPAR

El análisis de supervivencia post hoc mostró que los pacientes tratados con placebo alcanzaban el objetivo de 4 ataques en total significativamente más rápido que los pacientes tratados con anakinra ( $p=0.015$  para la diferencia en la probabilidad de supervivencia entre grupos, media ± DE 39.6 ± 22.2 días vs. 89.8 ± 51.6 días).

El segundo análisis post hoc usando la escala modificada FMF50, mostró que 10 de 12 (83.3%) pacientes en el grupo anakinra alcanzaron los criterios definitorios de mejoría frente a sólo 4 de 13 (30.7%) pacientes en el grupo placebo ( $p<0.008$ ).

#### Estudios de apoyo retrospectivos no controlados

Datos preliminares del estudio en curso en el hospital Tel Hashomer en Israel (Kivity 2018): se trata de un estudio unicéntrico retrospectivo de entrevistas y base de datos. El objetivo del estudio es evaluar la eficiencia y seguridad de anakinra en pacientes con diagnóstico de FMF (según criterios de Tel Hashomer) resistente a colchicina tratados con anakinra durante al menos 2 meses.

Las variables principales de eficacia fueron la duración y severidad de los ataques, la puntuación global de la evaluación realizada por los pacientes, definida como (Ataques al mes + duración del ataque + número de sitios de ataque)/3\*2. Las variables secundarias fueron los reactantes de fase aguda (PCR y VSG, si constaban) y los eventos adversos.

Se describen los resultados en 44 pacientes. Cada paciente era su propio control, comparando los síntomas relacionados con la FMF antes y durante el tratamiento con anakinra. Todos los pacientes fueron tratados con 100mg/día de anakinra, excepto 3, que fueron tratados con 50mg/día y todos continuaron el tratamiento con colchicina. La duración del tratamiento con Anakinra en el estudio fue de 18 meses (rango intercuartílico (RIC) 9-24).

Resultados: la mediana de ataques al mes antes del tratamiento fue de 4 (RIC 2-5) frente a 1 (RIC 0-2) después del tratamiento ( $p>0.001$ ). La duración mediana de los ataques antes del tratamiento fue de 3 días (RIC 3-3) frente a 1 día (RIC 0-2.7) después del tratamiento ( $p<0.001$ ). Se vio también un descenso en el número de

localizaciones en los ataques y en la PCR y VSG medianas durante el tratamiento.

Estudio Akar et al. 2018: se trata de un estudio retrospectivo no controlado, incluido en el análisis entre estudios que se explica más adelante. Se exponen sus resultados de forma individual al ser el estudio retrospectivo no controlado publicado más grande. Incluye 172 pacientes que recibieron al menos 6 meses de tratamiento con un anti IL-1 en 21 hospitales turcos. Un total de 151 (88%) pacientes fue tratado con anakinra y 21 con canakinumab (12%). La razón para comenzar el tratamiento anti IL-1 se informó en 171 pacientes; 117 pacientes (68%) comenzaron debido a la resistencia a colchicina, 28 (16%) debido al desarrollo o progresión de la amiloidosis añadida a la resistencia a la colchicina, y 20 pacientes (12%) comenzaron debido a la presencia o progresión de la amiloidosis. Solo el 1.7% tenía intolerancia a la colchicina. Anakinra se administró a dosis de 100 mg/día en el 96,4% de los pacientes, los pacientes restantes recibieron 50 a 300 mg/día. La dosis media de colchicina recibida fue de 1,7 mg/día.

Entre los 145 pacientes con enfermedad resistente a la colchicina, la frecuencia de los ataques se redujo significativamente ( $p<0.001$ ) de 16.2 ataques/año a 2.3 ataques/año. De estos 145 pacientes, durante la recolección de datos se halló que 61 (42.1%) estaban libres de ataque y 71 (49.7%) menos de 6 ataques al año. En 11 pacientes (8%), la tasa de ataque no se modificó durante la terapia anti-IL-1. En los 2 pacientes restantes, faltaban datos de frecuencia de ataque después del tratamiento.

47 pacientes del total presentaban proteinuria >500mg/24h antes de iniciar el tratamiento anti IL-1, en estos pacientes se vio un descenso significativo de la proteinuria tras el tratamiento. Al final del período de observación, la excreción de proteínas en orina de 24 h había disminuido en 36 de 47 pacientes (77%), y 10 pacientes (21%) no tenían proteinuria significativa en absoluto. Durante el periodo de tratamiento (media de 19.6 meses, de 6 a 98), la frecuencia anual de ataques, los niveles séricos de PCR VSG y proteinuria en orina de 24h se redujeron significativamente ( $p<0.001$ ) tras el tratamiento con anti IL-1. (Tabla 4)

**Tabla 4. Cambios en los parámetros clínicos y analíticos durante en tratamiento con anti IL-1 en el estudio Akar et al. 2018**

Parámetro	Antes del tratamiento	Tras el tratamiento	p
Nº de ataques / año	16.2 (0-96)	2.3 (0-36)	<0.001
PCR, mg/L	49.4 (0-220)	9.3 (0-110)	<0.001
VSG, mm/h	43.2 (2-129)	18.7 (0-154)	<0.001
Proteinuria 24h, mg	5458.7 (550-19610)	3557.3 (0-18 500)	<0.001
Creatinina sérica, mg/dL	1.2 (0.3-10.2)	1.1 (0.4-7.7)	0.907

Los valores están expresados en media (rango).  
**PCR**: proteína C reactiva; **VSG**: Velocidad de sedimentación globular  
Fuente: EPAR

#### Estudios retrospectivos no controlados publicados en la literatura

A continuación se expone un resumen de los datos bibliográficos recogidos de 12 estudios clínicos retrospectivos no controlados de anakinra en pacientes con FMF, incluyendo el estudio Akar et al. 2018 que se ha descrito individualmente. En total se estima que entre todos los estudios se analizan unos 261 pacientes individuales.

La edad de los pacientes en los estudios publicados varía entre los 2 y los 57 años, siendo la mayoría de los pacientes pediátricos mayores de 6 años al inicio del tratamiento con anakinra. La presencia o progresión de la amiloidosis fue la razón de inicio de tratamiento con anakinra en al menos 48 pacientes de los estudios publicados. La duración de la enfermedad antes del inicio del tratamiento con anti IL-1 no se reporta de forma consistente entre los estudios, pero se encuentra entre los 3 y los 46 años. En la mayoría de los pacientes se mantuvo la colchicina durante el tratamiento con anakinra. Ninguna de las medidas de eficacia se analiza en todos los estudios. Sin embargo, varios aspectos importantes de la evaluación de la eficacia de anakinra en pacientes con FMF resistente a colchicina son similares en varias publicaciones:

- Tasa de respuesta: la evaluación de la respuesta es diferente según el estudio, sin embargo habitualmente se describe como *respuesta completa* aquella respuesta en la que el paciente queda libre de ataques y como *respuesta parcial* aquella respuesta en la que el paciente presenta mejoría en la frecuencia de los ataques. Además en ocasiones se incluye la normalización de los marcadores séricos de inflamación. Entre los estudios en los que se ha reportado la tasa de respuesta, esta varía entre el 64 y 100% de los pacientes con FMF con resistencia o intolerancia a colchicina. La tasa de respuesta completa se encuentra en estos estudios entre el 42 y el 100% (Tabla 5).

**Tabla 5. Tasa de respuesta a anakinra en los estudios de apoyo (5).**

Estudio	N	R % (n) <sup>2</sup>	NR % (n)
Akar et al. 2018	145 resistentes a colchicina <sup>1</sup>	91 (132)	8 (11)
Vitale et al. 2016	32	78 (25)	22 (7)
Kucuksahin et al. 2017	24	100 (20)	0
	20 resistentes a colchicina	100 (7)	0
	7 intolerantes a colchicina	100 (2)	0
Ozen et al. 2017	14	50 (7)	No reportado
Pecher et al. 2017	13	100 (13)	0
Rossi-Semerano et al. 2015	13	92 (12)	8 (1)
Cetin et al. 2015	12	AT: 2.5/mes (1-4) DT: 0/mes (0-3): (p=0.003) AT:30/año (12-50) DT: 2/ año (0-24) (p=0.018)	8 (1)
Eroglu et al. 2015	11	64 (7)	36 (4)
Özçakar et al. 2016	4 resistentes a colchicina 6 amiloidosis	<sup>2</sup> AT: 12 a 168/año DT: 0 a 3/año Todos los pacientes sin ataques	

**Tabla 5. Tasa de respuesta a anakinra en los estudios de apoyo (5).**

Estudio	N	R % (n) <sup>2</sup>	NR % (n)
Basaran et al. 2015	8	100 (8)	0
Meinzer et al. 2011	6	100 (6)	0
Özen et al. 2011	5	100 (5)	0

<sup>1</sup>N total del estudio 172; de ellos 151 fueron tratados con anakinra y 21 con canakinumab. 145 del total eran resistentes a colchicina, la tasa de respuesta se evaluó sobre estos 145 pacientes. <sup>2</sup>Cuando no se indica %, se indica n° de ataques en el periodo de tiempo señalado. AT: antes del tratamiento; DT: después del tratamiento; R: respondedores; NR: no respondedores;

- Efecto en los marcadores inflamatorios: el efecto de anakinra en los marcadores séricos de inflamación PCR, SAA y VSG se ha usado como parte de la evaluación del grado de respuesta al tratamiento. A lo largo de los estudios, anakinra demostró una reducción estadísticamente significativa de los niveles de PCR, SAA y/o VSG cuando se comparan los niveles antes y después de añadir anakinra al tratamiento con colchicina.
- Amiloidosis e insuficiencia renal: existen datos limitados del efecto de anakinra sobre la amiloidosis. En las secciones anteriores se ha expuesto el efecto hallado de anakinra sobre la proteinuria encontrado en el estudio Ben-Zvi. Hay datos escasos, la mayoría procedentes de estudios no controlados, que indican que en los pacientes con FMF resistente a colchicina, anakinra podría detener la progresión de la amiloidosis y disminuir la proteinuria. Se cree que este efecto es mediado por la supresión de SAA.
- Anakinra como monoterapia: en 6 publicaciones se reporta el tratamiento con anakinra como asociado a colchicina, en 2 publicaciones, anakinra se usaba en monoterapia en algunos pacientes y en el estudio Kucuksahin et al. 2017 anakinra se administró como monoterapia. En 5 estudios, no se reportó si se empleaba anakinra en monoterapia o en combinación con colchicina. En el estudio Kucuksahin et al. 2017, 24 pacientes iniciaron tratamiento con anakinra suspendiendo la colchicina por diversas razones: 20 presentaban resistencia a la misma, 7 intolerancia y 2 presentaron artritis prolongada durante el tratamiento con colchicina. En todos los pacientes se observó respuesta; 16 de los 20 con resistencia, 6 de los 7 con intolerancia y los 2 pacientes con artritis prolongada quedaron libres de ataques durante el tratamiento con anakinra (ver Tabla 5.). El resto de los pacientes tratados experimentaron una disminución en la frecuencia de los ataques. Aunque estos resultados no provienen de estudios controlados, los hallazgos comentados apoyan la eficacia de anakinra en monoterapia.
- Persistencia de la eficacia: a pesar de que los estudios publicados no estaban específicamente diseñados para estudiar el tratamiento a largo plazo, casi todos los estudios con datos de vida real presentan datos de eficacia en pacientes con FMF que han recibido tratamiento con anakinra durante un periodo de tiempo prolongado. Ninguno de esos estudios habla de cambios en la respuesta al tratamiento con el transcurso del tiempo o de la necesidad de aumentar la dosis por desarrollo de tolerancia. La duración media de tratamiento en el estudio Akar et al. 2018, el mayor *real world study*, fue de 1.6 años (rango de 0.5 hasta 8.2 años). En los otros estudios publicados, la mediana de los periodos de tratamiento era 18 meses. Aparte la eficacia largo plazo de anakinra se ha visto por ejemplo en

pacientes con CAPS, en el estudio abierto 03-AR-0298<sup>8</sup>. En este estudio los resultados en la población de eficacia mostraron que la respuesta clínica se mantenía hasta 5 años.

- Eficacia en pacientes pediátricos: se basa en datos bibliográficos de pacientes pediátricos con FMF de diferentes estudios publicados, incluyendo al menos 52 pacientes pediátricos en total. Los resultados de eficacia van en la misma línea que los hasta ahora comentados en la población adulta, sin datos procedentes de estudios controlados.

### Seguridad

La evaluación de la seguridad de anakinra en esta indicación se basa fundamentalmente en datos bibliográficos que incluyen unos 438 pacientes con FMF tratados con anakinra. Además de los datos de seguridad del estudio prospectivo controlado aleatorizado Ben-Zvi et al. 2017 y del estudio en curso en el mundo real realizado en el hospital Tel Hashomer en Israel. Adicionalmente se han revisado datos procedentes de estudios con anakinra en otras indicaciones, y de la exposición post comercialización en otras indicaciones.

No se han visto nuevos eventos adversos clínicamente relevantes en los pacientes con FMF tratados con anakinra, y el perfil de seguridad es en general similar al observado para anakinra en otras indicaciones.

En general los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron las reacciones en el sitio de inyección (RSI), seguidas por las infecciones, constituyendo la mitad de los eventos adversos reportados, tanto graves como no graves.

Las RSI son muy frecuentes durante el tratamiento con anakinra y pueden llevar a discontinuar el tratamiento. Las RSI en los pacientes con FMF son de perfil similar a las vistas en la artritis reumatoide (AR) y la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS). En los estudios publicados la frecuencia de las RSI es más baja de lo esperado, comparada con la reportada en los estudios en AR donde aproximadamente el 70% de los pacientes experimentaron una RSI, frente al 25% de pacientes en el estudio del hospital Tel Hashomer y el 45% en el estudio Ben-Zvi.

Anakinra se ha asociado a un mayor riesgo de infecciones graves, sin embargo no está recomendada la suspensión sistemática del tratamiento con anakinra durante las infecciones serias, ya que podrían desencadenarse brotes de la enfermedad, además hay evidencia de incrementos de dosis durante el curso de infecciones, con buena tolerancia. En el estudio Ben-Zvi et al. 2017 no se dieron infecciones graves y la frecuencia de infecciones no graves fue similar entre los pacientes en el grupo de tratamiento y en el grupo placebo. Hay varios reportes de infecciones en pacientes con FMF tratados con anakinra, tanto graves, como no graves, con frecuencias que varían entre los 3/151 pacientes (Akar et al. 2018) a 1/12 pacientes.

El perfil de seguridad de anakinra en pacientes pediátricos con FMF no parece diferir del perfil en adultos con los datos que se han analizado. Además este perfil de seguridad parece consistente entre indicaciones, incluso cuando se administra con colchicina y no se han identificado nuevos eventos adversos ni se han determinado problemas de seguridad. Sin embargo la evidencia en menores de 2 años de edad es limitada y se basa en la extrapolación de los datos en mayores de 2 años. En cuanto al perfil de seguridad con el tratamiento a largo plazo en estos pacientes, la evidencia es limitada y proviene en su mayoría de estudios no controlados. En el estudio Sobi.ANAKIN-302 se indica que la razón de abandono de tratamiento más frecuente (43.1%) fue la remisión de la enfermedad.

No se incluyeron pacientes >65 años en los estudios en los que se ha basado la aprobación de anakinra en FMF. Sin embargo se cuenta con amplia evidencia en otras indicaciones, principalmente en artritis reumatoide, sin que se hayan encontrado diferencias en el perfil de

seguridad en mayores de 65 años comparado con pacientes más jóvenes, excepto que las RSI parecen menos frecuentes en los mayores de 65 años.

### DISCUSIÓN

La aprobación de anakinra en su indicación en la Fiebre Mediterránea Familiar se ha basado fundamentalmente en datos bibliográficos procedentes de un pequeño estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo en 25 adultos con FMF resistente a colchicina (Ben-Zvi et al. 2017). Adicionalmente se ha apoyado en datos preliminares de un estudio unicéntrico retrospectivo en marcha (Kivity 2018) y además en datos bibliográficos de 12 estudios no controlados. De forma complementaria se han incluido datos de estudios controlados y de la experiencia post autorización de anakinra en otras indicaciones. La población total ha consistido en al menos 277 pacientes tratados con anakinra, incluyendo 12 pacientes en el estudio controlado Ben-Zvi, 221 pacientes en estudios retrospectivos “real-world” y 44 pacientes en el informe preliminar del estudio en marcha retrospectivo “real-world”.

Anakinra alcanza los dos objetivos terapéuticos fundamentales en el tratamiento de la FMF: la prevención de los ataques y la supresión de la inflamación crónica. Ha mostrado ser eficaz tanto en términos de reducción del número de ataques, como en reducción de los niveles de marcadores inflamatorios (SAA, PCR y VSG) en pacientes con FMF resistente a colchicina y en cierta medida en intolerantes a colchicina. Los resultados son consistentes entre el estudio principal controlado prospectivo (Ben-Zvi) y los estudios de apoyo retrospectivos.

En el estudio principal, el número de ataques medio por paciente por mes fue significativamente menor en el grupo de anakinra (1.7) comparado con el grupo placebo (3.5). El número de pacientes con menos de 1 ataque al mes también fue significativamente mayor en el grupo anakinra (6 pacientes) comparado con el grupo placebo (0 pacientes). Estas diferencias significativas se apoyan fundamentalmente en una diferencia significativa en el número de ataques en las articulaciones en el grupo anakinra frente al grupo placebo. En el estudio Akar et al. 2018, de 172 pacientes, y en el estudio en marcha Kivity 2018, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número anual de ataques medio antes y después del tratamiento con anti IL-1.

En cuanto al efecto sobre parámetros de inflamación, en el estudio principal se vio una diferencia numérica entre el grupo de anakinra y el grupo placebo en los valores de PCR (3.9 vs 19.9 mg/L) y de SAA (11.1 vs 110.3 mg/L); en el estudio Akar et al. 2018, se encontraron diferencias significativas en los valores de PCR y VSG antes y después del tratamiento con anti IL-1 (49.4 vs 9.3 mg/L y 43.2 vs 18.7 mm/h, respectivamente). A lo largo de los estudios de apoyo, anakinra reduce significativamente los niveles de marcadores inflamatorios. A pesar de que se ha mostrado que anakinra es efectivo en la normalización de los niveles de SAA y en revertir la proteinuria, y esto sugiere un papel en la prevención de la amiloidosis y la preservación de la función renal los datos clínicos son insuficientes para confirmar este supuesto.

La tasa de respuesta es en general alta. En el estudio principal no se describe como tal la tasa de respuesta, pero si consideramos respondedores a los pacientes con menos de 1 ataque al mes, el 50% de los pacientes tratados con anakinra fueron respondedores. En el estudio Akar et al. 2018, el 91.8% presentaron algún tipo de respuesta (42.1% completa y 49.7% parcial). Entre los otros estudios el porcentaje de respondedores varía entre el 64 y el 100% y el de pacientes con respuesta completa entre el 42 y el 100%.

No se ha estudiado específicamente la eficacia a largo plazo, sin embargo, en casi todos los estudios de apoyo, incluyendo Akar et al. 2018 se aportan datos de su uso extendido en el tiempo y ninguno de

ellos informa de cambios en la respuesta o de necesidad de incrementar la dosis de anakinra.

La mayoría de las publicaciones no presenta los resultados de eficacia distinguiendo entre pacientes resistentes a colchicina e intolerantes a colchicina. En un estudio que sí presenta estos resultados de forma separada, anakinra disminuyó el número de ataques y mejoró otras variables de eficacia en ambos grupos (Kucuksahin et al. 2017). En este mismo estudio, los 7 pacientes con intolerancia a colchicina fueron tratados con anakinra en monoterapia, junto con otros 19 pacientes (por otras razones), hallando respuestas parciales o completas en todos los pacientes. Estos datos a pesar de no haberse obtenido de estudios controlados apoyarían el uso de anakinra en monoterapia, siempre teniendo en cuenta que el tratamiento con colchicina reduce el riesgo a largo plazo de amiloidosis y constituye la primera línea de tratamiento según la EULAR, empleándose por tanto el anti IL-1 en combinación en caso de resistencia a colchicina o en monoterapia en caso de intolerancia.

En cuanto al perfil de seguridad de anakinra en esta indicación es comparable al que tiene en otras indicaciones. Las reacciones adversas más frecuentes son en primer lugar las RSI, que pueden llevar al abandono del tratamiento en algún caso, y en segundo lugar las infecciones. No hay datos que indiquen una mayor frecuencia de infecciones graves u otros eventos adversos graves en FMF comparado con otras indicaciones.

No hay evidencia que sugiera un perfil de seguridad diferente en pacientes en edad pediátricos. Sin embargo los datos en menores de 2 años de edad es limitada y se basa en la extrapolación de los datos en mayores de 2 años. No se incluyeron pacientes >65 años en los estudios, sin embargo se cuenta con amplia experiencia de uso de anakinra en mayores de 65 en otras indicaciones.

En resumen, el perfil de seguridad observado en esta indicación coincide con el descrito para anakinra en otras poblaciones e indicaciones. Como en el caso de otros biológicos, el tratamiento con anakinra requiere un seguimiento que en general no difiere sustancialmente de las medidas que manejan habitualmente los médicos especialistas habituados al manejo de fármacos biológicos.

La FMF es una enfermedad rara, pero la más común de los síndromes autoinflamatorios. La colchicina constituye la primera línea de tratamiento en estos pacientes y según las recomendaciones de la EULAR debe iniciarse tan pronto como se haya establecido el diagnóstico. La colchicina es eficaz en la prevención de los ataques y además reduce el riesgo de amiloidosis en la mayoría de los pacientes, sin embargo en un porcentaje de pacientes (10-20%) el tratamiento con colchicina en monoterapia no es adecuado, bien por falta de control de los ataques, por progresión de la amiloidosis, o por intolerancia<sup>1</sup>. Según la última guía de la EULAR, en estos pacientes se debe plantear el tratamiento con bloqueadores de la IL-1.

El escenario en el que se plantea el uso de anakinra en la FMF es el de ausencia de control de la enfermedad con colchicina o intolerancia a la misma. En esta indicación únicamente cuentan con aprobación los anti IL-1 anakinra y canakinumab, que está financiado en esta 2ª línea de tratamiento.

La falta de datos comparativos directos entre anakinra y canakinumab, supone una limitación para poder caracterizar su eficacia relativa. Por otro lado el diseño y las variables principales de los estudios principales que apoyaron la aprobación de canakinumab (estudio N2301) y anakinra (estudio Ben-Zvi) fueron distintos, y por lo tanto, los resultados son difícilmente comparables.

En ambos casos la población estudiada consistió en pacientes con diagnóstico de FMF según criterios de Tel Hashomer con actividad de la enfermedad a pesar de colchicina a dosis terapéuticas

o bien con intolerancia a la misma, escenario en el que ambos medicamentos han demostrado eficacia. Cabe mencionar que en pacientes pediátricos con FMF la evidencia de eficacia del uso de anakinra proviene de estudios no controlados, mientras que el tratamiento con canakinumab en estos pacientes se ha demostrado además en el estudio controlado principal (N2301), en el que se incluyeron 63 pacientes con FMF de los cuales un 46% eran <18 años con 3 pacientes <3 años.

Tanto en anakinra como en canakinumab los datos sugieren persistencia de la eficacia a largo plazo. Y en el caso de canakinumab, se demostró persistencia de la eficacia también en pacientes con uso previo de anti IL-1, en el caso de anakinra, no se analizó esta variable.

El perfil de seguridad es similar entre los dos anti IL-1, aunque en general las infecciones son algo más frecuentes con canakinumab que con anakinra (>1/10 vs  $\geq 1/100$ - <1/10)<sup>5,6</sup>.

Hay que destacar la diferencia entre la posología de ambos medicamentos. Anakinra se administra por vía subcutánea diariamente, mientras que canakinumab cada 4 semanas. Teniendo en cuenta que las reacciones en el sitio de inyección son frecuentes con ambos anti IL-1, esta diferencia puede hacer a uno más idóneo que el otro según el paciente a tratar, por ejemplo en niños. Además este aspecto habrá de tenerse en cuenta en términos de seguridad, pues una administración diaria podría permitir la pronta retirada del medicamento en caso de una reacción adversa que así lo requiera (por ejemplo en caso de neutropenia).

## CONCLUSIÓN

Anakinra ha demostrado eficacia tanto en el control de los ataques de la enfermedad como en la normalización de los parámetros inflamatorios en los pacientes con FMF resistentes o intolerantes a colchicina. Los datos sugieren que el efecto se mantiene a largo plazo. El beneficio se considera clínicamente relevante en el contexto de pacientes con FMF resistentes al estándar de tratamiento.

Asimismo, presenta un perfil de seguridad consistente con el observado en otros anti IL-1 y en otras indicaciones, y se considera un fármaco con un perfil de seguridad aceptable, si bien requiere monitorización clínica.

La colchicina constituye la primera línea de tratamiento en los pacientes con FMF y debe iniciarse al establecerse el diagnóstico. En los pacientes en los que no se alcanza el control de los ataques de la enfermedad, que presentan progresión de sus complicaciones (principalmente amiloidosis) a pesar de cumplir el adecuado tratamiento con colchicina, o bien, que presentan efectos adversos inaceptables, debe considerarse el inicio de un anti IL-1. En base a la evidencia disponible, anakinra constituye una alternativa terapéutica más de tratamiento (junto con canakinumab) en estos pacientes de FMF con resistencia o intolerancia a la colchicina.

No existe evidencia que permita concluir sobre la existencia de diferencias relevantes en términos de eficacia y/o seguridad entre estos fármacos. Como se ha mencionado previamente en este informe, actualmente no hay comparaciones directas de eficacia entre anakinra y canakinumab, y las comparaciones indirectas no son posibles, por las diferencias en el diseño y las variables que existen entre los estudios principales que apoyaron la aprobación de canakinumab (estudio N2301) y anakinra (estudio Ben-Zvi).

Sin embargo cabe resaltar el hecho de que la evidencia de uso de anakinra en la población pediátrica con FMF proviene mayoritariamente de estudios no controlados, mientras que el tratamiento con canakinumab en estos pacientes se ha demostrado además en el estudio controlado principal (N2301). Además, la

diferente posología, subcutánea en ambas pero de administración diaria en anakinra y cada 4 semanas en canakinumab, es un aspecto relevante que puede permitir al médico responsable valorar cuál resulta más apropiado para cada paciente.

La elección de anakinra o canakinumab en los pacientes con FMF deberá ser por lo tanto individualizada, según el criterio de su médico responsable, atendiendo a los aspectos que se han resaltado en este informe en cuanto a la evidencia en población pediátrica, y a cuestiones fundamentales como a la diferente posología, aspecto que puede resultar determinante a la hora de determinar la idoneidad de uno u otro en cada paciente.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiación para la indicación de KINERET® en el tratamiento de la Fiebre mediterránea familiar exclusivamente en segunda línea en pacientes no respondedores o intolerantes a la colchicina.*

## REFERENCIAS

1. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(4):854-862. doi:10.1002/art.39995
2. European Public Assessment Report Kineret Procedure No. EMEA/H/C/000363/II/0070
3. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med.* 2019 Feb;48(1 Pt 2):e61-e76. doi: 10.1016/j.lpm.2018.08.014. Epub 2019 Jan 25. Review. PubMed PMID: 30686512
4. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, Livneh A, Ben-Chetrit E, Giancane G, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):644-51.
5. Ficha técnica de anakinra (Kineret®). Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/102203006/FT\\_102203006.html#4-4-advertencias-y-precauciones-especiales-de-empleo](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/102203006/FT_102203006.html#4-4-advertencias-y-precauciones-especiales-de-empleo)
6. Ficha técnica canakinumab (Ilaris®). Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109564004/FT\\_109564004.html#4-8-reacciones-adversas](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109564004/FT_109564004.html#4-8-reacciones-adversas)
7. European Public Assessment Report Ilaris Procedure No. EMEA/H/C/001109/X/0045/G
8. Torbjörn Kullenberg, et al. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology* 2016;55:1499150

## ABREVIATURAS LISTADAS POR ORDEN ALFABÉTICO

**AA:** amiloidosis A secundaria; **CAPS:** síndrome periódico asociado a la criopirina; **FMF:** Fiebre Mediterránea Familiar; **IL-1β:** interleukina-1β; **MEFV:** Mutated Mediterranean fever-associated gene; **PCR:** proteína C reactiva; **RIC:** rango intercuartílico; **RSI:** reacciones en el sitio de inyección; **SAA:** proteína amiloide sérica; **SC:** subcutánea; **TAC:** titular de autorización de comercialización; **VAS:** escala visual analógica; **VSG:** velocidad de sedimentación globular.

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Canarias**

**Laura Javaloyes Garachana.** Médico Especialista en Farmacología Clínica, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda., Fundación para la Investigación Biomédica

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Reumatología, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Asociación Española de Fiebre Mediterránea Familiar y Síndromes Autoinflamatorios, STOP FMF, FMF España y la Federación Española de Enfermedades Raras han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.