

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de canakinumab (Ilaris®) en artritis gotosa, síndromes de fiebre periódica y enfermedad de Still

IPT, 40/2018. V2

Fecha de publicación: 4 de mayo de 2020[†]

Los síndromes de fiebre periódica se caracterizan por episodios de fiebre recurrente acompañada de signos y síntomas de naturaleza inflamatoria como dolor abdominal, diarrea, lesiones dérmicas polimorfas, síntomas musculoesqueléticos y meningitis/cefaleas asépticas. Estos episodios suelen ser autolimitados y durar días a semanas y reaparecen de forma recurrente tras periodos, libres de síntomas, de duración variable (1). Los síndromes de fiebre periódica con base genética o hereditarios engloban: el síndrome periódico asociado al receptor TNF (TRAPS), la deficiencia de la mevalonato kinasa o síndrome de hiper-IgD (MKD/HIDS), la fiebre mediterránea familiar (FMF) y los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS). Los CAPS pueden diferenciarse en tres fenotipos en función de la gravedad de las manifestaciones: FCAS (forma leve), MWS (forma intermedia) y CINCA o NOMID (forma grave, estos pacientes pueden experimentar crecimiento del cartilago epimetafisario en los huesos largos y así desarrollar deformaciones). Todas estas entidades son enfermedades raras (< 5 casos/100.000 habitantes) (2).

Los episodios febriles y los síntomas asociados pueden tener un efecto notable en la calidad de vida, afectando el rendimiento en la escuela, el trabajo y las relaciones interpersonales. La principal causa de muerte y la complicación más grave es la amiloidosis secundaria progresiva, que puede progresar a insuficiencia renal crónica (3,4).

El abordaje terapéutico por entidad incluye: para CAPS el tratamiento actualmente autorizado incluye inhibidores de la IL-1 (anakinra, y canakinumab). Antes de que se autorizaran estos medicamentos se utilizaban AINEs para el tratamiento sintomático y hay reportes anecdóticos con ciclosporina, corticoides a dosis alta, micofenolato y talidomida. El metotrexato parece proporcionar mejoría parcial, mientras que tocilizumab y los anti TNF no parecen ser eficaces (2); para FMF la colchicina oral es de elección, el tratamiento debe ser de por vida para el control de la sintomatología y tiene un efecto protector contra la amiloidosis secundaria. Otros tratamientos alternativos como IFN, colchicina IV, agentes biológicos bloqueantes de los inhibidores del TNF (infliximab, etanercept o adalimumab), o bloqueantes de la IL 1 (anakinra) cuentan con menos evidencia; para MKD/HIDS no está definido, existiendo experiencia con diversos fármacos tan variados como talidomida que se ha mostrado ineficaz, estatinas, etanercept y anakinra; para TRAPS suelen utilizarse corticoides, a veces a dosis altas, para controlar los síntomas durante los brotes, sin embargo, los corticoides no evitan el desarrollo de amiloidosis secundaria por lo que suele emplearse etanercept, y en los casos en que éste no es efectivo se ha empezado a emplear anakinra.

La gota es una enfermedad producida por el depósito de cristales de urato monosódico (UMS) en zonas articulares, peri-articulares y subcutáneas. Es un proceso crónico, cuya manifestación clínica típica son los episodios recurrentes de artritis aguda, que aparecen separados por periodos inter-críticos de duración variable (5). La prevalencia de la gota en los países occidentales tiene valor promedio del 1-2% (6).

El abordaje terapéutico en los pacientes con función renal normal incluye a los AINE, la colchicina y los corticosteroides. En pacientes con contraindicaciones para el resto de las opciones (ERC, diálizados, diabetes y enfermedad hepática) los inhibidores de la interleucina 1 (anakinra, canakinumab y riloncept) son una opción eficaz (5).

La enfermedad de Still, la cual engloba la enfermedad de Still del adulto (ESA) y la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) en menores de 16 años de edad, es una enfermedad reumática inflamatoria sistémica, de etiología no bien definida y con tendencia a la cronicidad. Se caracteriza por cursar con fiebre en agujas, poliartrosis y erupción maculopapular evanescente, casi siempre acompañadas de adenopatías, hepatoesplenomegalia, poliserositis, neutrofilia y elevación de la ferritina sérica, entre otras manifestaciones. Su prevalencia estimada se sitúa en torno a 1 caso por 100.000 habitantes (7) y su pronóstico está ligado a la evolución de su patología articular: aproximadamente un 80% de los pacientes presentarán un deterioro leve-moderado de su actividad funcional, mientras que el resto padecerán limitaciones severas y anquilosis (8,9).

El abordaje terapéutico de esta enfermedad incluye tanto medidas no farmacológicas (fisioterapia y de educación sanitaria) como tratamiento farmacológico: en primera línea, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticoides. En aquellos pacientes en los que no se obtiene una respuesta adecuada, se emplean fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) convencionales (metotrexato, principalmente) o FAME biológicos, como los inhibidores de la IL-6 (tocilizumab), o inhibidores de la IL-1 (anakinra). En las formas juveniles con manifestaciones de predominio articular (sin rasgos sistémicos) se han empleado también los anti-TNF (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab) o abatacept (10,11). Las formas sin rasgos sistémicos no son el objeto de este informe.

CANAKINUMAB (ILARIS®)

Canakinumab está indicado para el tratamiento de (12):

Los síndromes de fiebre periódica - autoinflamatorios en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años de edad:

-Síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS*) incluidos

- Síndrome de Muckle-Wells (MWS*),
- Enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria (NOMID*) / síndrome infantil neurológico cutáneo y articular crónico (CINCA*),
- Manifestaciones graves del síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS*) / urticaria familiar fría (FCU*) que presente signos y síntomas más allá de la erupción de tipo urticaria inducido por el frío.

-Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS*)

-Síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS*)/deficiencia de mevalonato quinasa (MKD*)

(*) por sus siglas en inglés

-Fiebre Mediterránea familiar (FMF) se debe administrar en combinación con colchicina, si es apropiado.

Artritis gotosa para el tratamiento sintomático de pacientes adultos con ataques frecuentes de gota (al menos 3 ataques en los 12 meses previos) en los cuales está contraindicado, no se tolera, o no responden adecuadamente al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 18 de julio de 2018. 2ª versión: 14 de abril de 2020.

(AINE) y colchicina, y en los cuales no son adecuadas las series repetidas de corticoides.

Enfermedad de Still: en monoterapia o en combinación con metotrexato, para el tratamiento de la Enfermedad de Still, tanto del adulto (ESA) como la forma juvenil sistémica (AIJS), en pacientes de ≥ 2 años de edad que no hayan respondido adecuadamente al tratamiento previo con AINE y corticosteroides sistémicos.

La posología recomendada:

Para **CAPS** en \geq de 4 años de edad es: 150 mg con peso > 40 kg, 2 mg/kg para pacientes cuyo peso corporal sea ≥ 15 kg y ≤ 40 kg, 4 mg/kg para pacientes cuyo peso corporal sea $\geq 7,5$ kg y < 15 kg. Para niños de 2 a < 4 años: 4 mg/kg para pacientes cuyo peso corporal sea $\geq 7,5$ kg. Cada ocho semanas como una dosis única mediante una inyección subcutánea. En pacientes con una dosis inicial de 150 mg o 2 mg/kg, si no se consigue una respuesta clínica satisfactoria a los 7 días puede considerarse una segunda dosis de canakinumab de 150 mg o 2 mg/kg. Si, en lo sucesivo, se consigue una respuesta completa al tratamiento, se debe mantener el régimen con dosis elevadas de 300 mg o 4 mg/kg cada 8 semanas. Si no se consigue una respuesta clínica satisfactoria a los 7 días de esta dosis aumentada, puede considerarse una tercera dosis a 300 mg o 4 mg/kg. Si, en lo sucesivo, se obtiene una respuesta completa, se debe considerar el régimen con dosis elevadas de 600 mg o 8 mg/kg cada 8 semanas, en base a la valoración clínica individual.

Para **TRAPS, HIDS/MKD y FMF** es de 150 mg para pacientes con peso corporal > 40 kg, 2 mg/kg para pacientes con peso corporal $\geq 7,5$ kg y ≤ 40 kg. Se administra cada cuatro semanas por vía subcutánea. Si no se alcanza una respuesta clínica satisfactoria a los 7 días, se puede considerar una segunda dosis de 150 mg o 2 mg/kg. Si se alcanza una respuesta completa, se debe mantener la pauta de dosis elevadas a 300 mg (o 4 mg/kg para pacientes que pesan ≤ 40 kg) cada 4 semanas.

Para **artritis gotosa** es de 150 mg administrados subcutáneamente como una única dosis durante un ataque. Los no respondedores no deben volver a ser tratados con canakinumab, los respondedores que requieren un retratamiento, deben esperar al menos 12 semanas antes de que se administre una nueva dosis.

Para **enfermedad de Still** es de 4 mg/kg (a partir de $\geq 7,5$ kg de peso corporal y hasta un máximo de 300 mg) administrados por inyección subcutánea, cada cuatro semanas.

Ver ficha técnica para información sobre la posología en cada una de las indicaciones autorizadas.

Farmacología

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante IgG1/k dirigido contra la IL-1 β humana, citoquina proinflamatoria a la que se concede un papel principal en la patogenia de las enfermedades inflamatorias sistémicas. Ver ficha técnica para información adicional (12).

Eficacia

Síndromes de fiebre periódica

CAPS (12-14).

El programa de desarrollo clínico incluye un estudio de búsqueda de dosis (A2102), un estudio pivotal comparado con placebo (D2304), un estudio abierto en japoneses (D2308) y un estudio para la evaluación de la eficacia y la seguridad a largo plazo (D2306)

En el estudio pivotal (D2304) se evaluaron pacientes con distintos fenotipos de CAPS (incluidos FCAS/FCU, MWS, y NOMID/CINCA) y sólo se incluyeron pacientes con mutación NLRP3 confirmada. Fue un estudio multicéntrico de 48 semanas y tres partes: un periodo inicial abierto de 8 semanas en el que todos los pacientes recibieron el tratamiento (Parte I), seguido de un periodo de retirada aleatorizada

del tratamiento (Parte II), en el que los pacientes respondedores de la fase previa fueron aleatorizados a placebo o a continuar tratamiento activo, ambos grupos seguidos de forma doble ciega durante 24 semanas y, por último, un tercer periodo abierto de 16 semanas en el que todos los pacientes recibían tratamiento con canakinumab (Parte III). El objetivo del estudio fue valorar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de canakinumab (150 mg ó 2 mg/kg cada 8 semanas) en pacientes adultos y niños con CAPS.

La variable principal fue la proporción de pacientes con brotes de la enfermedad, evaluado en la parte II comparativa del estudio. Las variables secundarias más importantes fueron: proporción de respondedores en la parte I, proporción de pacientes sin recaída en la parte III, cambios en los PCR y AAS, evaluación clínica del investigador de la actividad autoinflamatoria de la enfermedad, evaluación de los síntomas por los pacientes y evaluación de la afectación cutánea.

Parte I (n = 35): Se observó un 97% de respondedores definidos como pacientes con respuesta completa y sin recaídas en 8 semanas. Se definió como respuesta completa alcanzar un grado de actividad autoinflamatoria y afectación cutánea ausente o \leq mínima según la evaluación global del médico (PGA, de las siglas en inglés) en una escala de 5 puntos (ausente, mínimo, leve, moderada o grave), así como valores de marcadores de inflamación (PCR o AAS) < 10 mg/L. Se apreciaron mejorías significativas en la valoración clínica por parte del médico de la actividad de la enfermedad autoinflamatoria: en la valoración global de la actividad de la enfermedad autoinflamatoria, la valoración de la enfermedad cutánea (erupción cutánea de tipo urticariforme), artralgias, mialgias, cefalea/migraña, conjuntivitis, fatiga/malestar general, valoración de otros síntomas relacionados y valoración de los síntomas por parte del paciente. El día 8 se alcanzó un 71,4% de respondedores, el resto respondió en el día 15 excepto 1 paciente que respondió el día 29.

Parte II (n = 31): la variable principal fue el porcentaje de pacientes con brotes (recaídas o discontinuación del tratamiento por cualquier motivo durante esta fase). Se definieron las recaídas como la presencia de valores de PCR y/o AAS > 30 mg/L o una puntuación en la PGA de la enfermedad autoinflamatoria mínima o por encima de mínima (si era mínima, debía estar asociada a presencia de actividad cutánea mayor que mínima). El porcentaje de pacientes con brotes fue 0% (0/15) con canakinumab frente al 81% (13/16) de los pacientes asignados al grupo placebo.

Parte III (n = 31): Al final de la parte III 96,8% de los pacientes estuvieron sin recaída de la enfermedad. Cuando los pacientes del brazo placebo de la parte 2 reanudaron el tratamiento en la parte III disminuyeron los niveles de los marcadores inflamatorios a los previamente vistos en la parte II y recuperaron y mantuvieron la respuesta clínica en la parte III. En este estudio 4 pacientes discontinuaron: 1 porque no alcanzó respuesta completa y 3 por respuesta terapéutica insatisfactoria.

La respuesta por subgrupos fue: para **FCAS (n=9)**, 8 pacientes respondieron a canakinumab independientemente de la edad o el uso anterior de anakinra o canakinumab. Los 2 pacientes con FCAS del Estudio 2102 (adultos) tenían las puntuaciones más altas de discapacidad (Cuestionario HAQ-DI) y el nivel más alto de fatiga (cuestionario FACIT-F), sin embargo, ambos mostraron una respuesta completa a canakinumab. Sus valores iniciales de PCR/AAS fueron 152/618 mg/L y 23,5/48,9 mg/L, normalizándose a < 10 mg /L el Día 8 y el Día 3, respectivamente; para **MWS/NOMID (n=6)**, en total hubo 5 pacientes con superposición MWS/NOMID y 1 paciente con un fenotipo predominante NOMID. Estos pacientes respondieron de manera similar al resto de pacientes con CAPS independientemente de su edad o uso previo de anakinra o canakinumab.

La eficacia y seguridad a largo plazo se evaluaron en el estudio D2306, en el que se trataron 166 pacientes con criopirinoopatías (FCAS/FCU, MWS, y NOMID/CINCA) con canakinumab 150mg SC durante al menos 6 meses. Se incluyeron 109 pacientes que nunca habían recibido canakinumab, de éstos 85 (78%) alcanzaron respuesta completa, 24 pacientes del estudio A2102 y 33 del estudio pivotal D2304. Los resultados se muestran en la tabla a continuación (tabla 1):

Tabla 1. Número (%) de pacientes con recaídas y evaluación de la respuesta (grupo de seguridad)

	FCAS N=30 n (%)	MWS N=103 n (%)	NOMID N=32 n (%)	ACZ885 N=166 n (%)
All patients (roll-over and naive patients)¹				
Patients without relapse	25 (83.3)	81 (78.6)	21 (65.6)	127 (76.5)
Patients with relapse	2 (6.7)	9 (8.7)	3 (9.4)	14 (8.4)
Patients with missing relapse assessment	1 (3.3)	0	0	1 (0.6)
Patients - not achieving complete response*	1 (3.3)	13 (12.6)	8 (25.0)	23 (13.9)
Patients - missing response criteria*	1 (3.3)	0	0	1 (0.6)
Patients included in the relapse assessment²	N=27	N=90	N=24	N=141
Patients without relapse	25 (92.6)	81 (90.0)	21 (87.5)	127 (90.1)

¹Data reported in this table is based on the investigator's assessment of relapse and response.

²Of the patients included in the relapse assessment (141 patients), 127 (90.1%) had no relapse (according to protocol defined criteria); this excludes patients who did not achieve a complete response, had missing response criteria, or had a missing relapse assessment.

*Applicable to canakinumab-naive patients only

Población pediátrica: Los ensayos clínicos de CAPS incluyeron 80 pacientes pediátricos de 2 a 17 años (aproximadamente la mitad de ellos han sido tratados en base a la dosis ajustada por peso). En general no hubo diferencias significativas en el perfil de eficacia, seguridad y tolerabilidad de canakinumab en pacientes pediátricos comparada con la población general de CAPS.

De los 47 pacientes con < de 18 años 4 discontinuaron (1 por EA).

TRAPS, HIDS/MKD y crFMF (12,15)

La dosis de canakinumab para esta indicación se basó en las indicaciones previamente aprobadas (CAPS estudio A2102) y en 2 estudios fase II en FMF, HIDS/MKD y TRAPS.

La eficacia y seguridad de canakinumab para estas indicaciones se demostró en un ensayo pivotal, fase III, de 4 partes (N2301) con tres cohortes separadas por enfermedad crFMF (resistente a colchicina) (n = 63), HIDS/MKD (n = 72) y TRAPS (n = 46).

Parte I: Los pacientes, a partir de 2 años de edad, entraron en un periodo de selección de 12 semanas durante el cual se evaluó la aparición de brotes en cada una de las cohortes de enfermedad. Parte II: En el momento de la aparición del brote, los pacientes fueron aleatorizados a un periodo de tratamiento doble ciego, controlado con placebo de 16-semanas, durante el cual recibieron 150 mg de canakinumab (2 mg/kg para pacientes con peso corporal ≤ 40 kg) vía subcutánea (s.c.) o placebo cada 4 semanas. A los pacientes de > 28 días pero < 2 años de edad se les permitió entrar en el ensayo directamente, en un brazo abierto de la Parte II como pacientes no aleatorizados (y se excluyeron del análisis de eficacia primario). Parte III: Los pacientes que completaron las 16 semanas de tratamiento y se clasificaron como respondedores, entraron en un nuevo periodo de retirada aleatorizada del tratamiento, en el que eran asignados de forma doble ciega a recibir canakinumab 150 mg (2 mg/kg para pacientes ≤ 40 kg) s.c. o placebo cada 8 semanas, durante 24 semanas. Parte IV: Todos los pacientes de la Parte III tratados con canakinumab fueron elegibles para entrar en el periodo de extensión del tratamiento abierto de 72 semanas.

Participaron un total de 185 pacientes a partir de 28 días de edad y un total de 181 pacientes a partir de 2 años de edad fueron aleatorizados en la parte II del ensayo. La variable de eficacia principal del periodo de tratamiento aleatorizado (Parte II) fue la

proporción de respondedores en cada cohorte que presentaron resolución del índice del brote de la enfermedad en el día 15 y no experimentaron un nuevo brote durante el periodo de tratamiento de 16-semanas. La resolución del índice del brote de la enfermedad se definió como una Evaluación Global del Médico (PGA) del índice de Actividad de la Enfermedad < 2 (“enfermedad mínima o sin enfermedad”) y la PCR dentro de un intervalo normal (≤ 10 mg/l) o reducción ≥ 70% respecto al valor basal. Un nuevo brote se definió como un índice de PGA ≥ 2 (“enfermedad leve, moderada, o grave”) y PCR ≥ 30 mg/l. Las variables secundarias, incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron un índice de PGA de < 2, la proporción de pacientes con remisión serológica (definida como PCR ≤ 10 mg/l), y la proporción de pacientes con un nivel de AAS normalizado (definido como AAS ≤ 10 mg/l).

Las características basales de los pacientes por cohorte fueron: para crFMF la edad media fue 22 años (46% < 18 años, 3 sujetos < 6 años), la duración media de la enfermedad fue 14,7 años, la media de brotes fue 18 por año y la mayoría tuvieron una puntuación en PGA de moderada o grave; para HIDS/MKD la edad media fue 13,5 años (75% < 18 años, 17 sujetos < 6 años), la duración media de la enfermedad fue 9,8 años, la media de brotes fue 12 por año y la mayoría tuvieron una puntuación PGA moderada o grave; para TRAPS la edad media fue 22 años (59% < 18 años, 7 sujetos < 6 años), la duración media de la enfermedad fue 8,2 años, la media de brotes fue 9 por año y la PGA fue moderada (47,8%) o severa(8,7%).

Canakinumab fue superior a placebo en las tres cohortes de enfermedades, tal y como muestran los resultados en la tabla 2. Canakinumab también demostró una eficacia superior a placebo para la variable secundaria PGA < 2 y PCR ≤ 10 mg/l en las tres cohortes. Una proporción más elevada de pacientes presentó AAS normalizado (≤ 10 mg/l) a la semana 16 con el tratamiento comparado con placebo en las tres cohortes, con una diferencia estadísticamente significativa observada en los pacientes con TRAPS. (Ver tabla 2).

Un pequeño grupo de pacientes estuvieron previamente expuestos a biológicos (crFMF 23%, HIDS/MKD 18,1%, TRAPS 34,8%). En este subgrupo: en las cohortes crFMF y TRAPS hubieron más respondedores con canakinumab respecto a placebo, en la cohorte HIDS/MKD solo 1 paciente mostro respuesta con canakinumab y ningún paciente experimento respuesta en el grupo placebo. El perfil de respuesta de los pacientes sin exposición previa a biológicos fue similar al de la población general del estudio.

El 87,3 % de los pacientes en la cohorte crFMF recibieron tratamiento concomitante con colchicina durante la parte II del estudio. En este subgrupo, canakinumab alcanzó mayor eficacia respecto a placebo (62[18/29] vs 0[0/26] %) con dosis de colchicina comparables en cada grupo.

Pacientes pediátricos: El canakinumab mostró una mayor eficacia en comparación con el placebo con respecto a la proporción de respondedores después de 16 semanas en ambos subgrupos de edad (≥18 años y ≤18 años) en las 3 cohortes. Se observaron resultados similares para las variables secundarias de eficacia: para PGA < 2 y CRP ≤ 10 mg / l; para SAA ≤ 10 mg / Len las 3 cohortes.El canakinumab fue más eficaz que el placebo en ambos subgrupos de edad en pacientes con crFMF, mientras que en pacientes con HIDS / MKD y TRAPS este efecto fue aparente en pacientes < 18 años pero no en el pequeño número de pacientes ≥ 18 años.

Tabla 2. Resultados de la variable principal y las variables secundarias en la Parte II comparado con placebo

Ensayo de Fase III, pivotal, aleatorizado, en el periodo de tratamiento controlado con placebo (Parte II)			
	Canakinumab	Placebo	
	n/N (%)	n/N (%)	Valor-p
Variable principal: Proporción de pacientes que presentaron resolución del índice del brote de la enfermedad.			
crFMF	19/31 (61,29)	2/32(6,25)	< 0,0001*
HIDS/MKD	13/37 (35,14)	2/35 (5,71)	0,0020*
TRAPS	10/22 (45,45)	2/24 (8,33)	0,0050*
Variables secundarias (marcadores de la inflamación y de la enfermedad)			
Evaluación Global del Médico < 2			
crFMF	20/31 (64,52)	3/32 (9,38)	< 0,0001**
HIDS/MKD	17/37 (45,95)	2/35 (5,71)	0,0006**
TRAPS	10/22 (45,45)	1/24 (4,17)	0,0028**
PCR ≤ 10 mg/l			
crFMF	21/31 (67,74)	2/32 (6,25)	< 0,0001**
HIDS/MKD	15/37 (40,54)	2/35 (5,71)	0,0010**
TRAPS	8/22 (36,36)	2/24 (8,33)	0,0149**
AAS ≤ 10 mg/l			
crFMF	8/31 (25,81)	0/32 (0,00)	0,0286
HIDS/MKD	5/37 (13,51)	1/35 (2,86)	0,0778
TRAPS	6/22 (27,27)	0/24 (0,00)	0,0235**

n=número de respondedores; N=número de pacientes evaluables.

* indica significación estadística (una cola) al nivel de 0,025 de acuerdo con el test exacto de Fisher.

** indica significación estadística (una cola) al nivel de 0,025 de acuerdo con el modelo de regresión logística con grupo de tratamiento y valor basal PGA, PCR o SAA respectivamente, como variables explicativas para cada cohorte.

Artritis gotosa (12,16)

La eficacia de canakinumab para el tratamiento de la artritis gotosa se apoyó en 1 estudio de búsqueda de dosis (H2255) y 2 estudios pivotaes (H2356, H2357), con sus respectivos estudios de extensión (H2356E1, H2357E1).

Los estudios pivotaes fueron 2 estudios replicados, aleatorizados, controlados, doble ciego y de 12 semanas de duración, para demostrar la superioridad de canakinumab frente a acetónido de triamcinolona intramuscular, en pacientes con gota y episodios frecuentes de artritis (≥ 3 ataques en los 12 meses previos) que no podían utilizar AINE o colchicina (debido a contraindicación, intolerancia o falta de eficacia).

La mayoría de los pacientes (91,2%) completó las 12 semanas de tratamiento. La principal causa de retirada fue la pérdida del seguimiento (4,3% (5/115)) en el grupo de canakinumab y efecto terapéutico insatisfactorio (4,3% (5/115)) en el grupo con triamcinolona. El 82,6% de los pacientes incluidos presentaba comorbilidades importantes y la media de brotes en el año previo fue de 6,5. La forma más frecuente de presentación fue monoarticular, seguida de la poliarticular; menos de la mitad de los pacientes

utilizaban fármacos hipouricemiantes (ULT, de las siglas en inglés) en ambos grupos de tratamiento (39,6 % en canakinumab vs 45% en el grupo de triamcinolona). La mayoría tenía intolerancia, contraindicación o falta de eficacia a AINE (en canakinumab 90,7% y en triamcinolona 91,3%), o bien a colchicina (en canakinumab 41,8%, en triamcinolona 42,8%) o a ambos fármacos (33,8% de los pacientes en canakinumab vs 36,7% en el grupo de triamcinolona).

La variable primaria de eficacia fue una co-variable que medía los cambios en la intensidad del dolor (medida por EAV de 0-100mm) a las 72 horas post-dosis y el tiempo hasta un nuevo episodio de artritis gotosa. Canakinumab demostró la superioridad estadística frente a acetónido de triamcinolona para los cambios en la intensidad del dolor (-10,7 con una p<0,0001) y para el tiempo hasta un nuevo ataque (la probabilidad de un nuevo brote para canakinumab fue 17% y para triamcinolona fue 37% con una p<0,0001) ver tabla 3.

Tabla 3. Resultados de la variable principal de eficacia H2356, H2357 (intensidad de dolor, probabilidad de brote)

	Study H2356		Study H2357		pooled data	
	ACZ N = 113	triam. ac. N = 115	ACZ N = 112	triam. ac. N = 114	ACZ N = 225	triam. ac. N = 229
Pain intensity (mm)						
at baseline (mean±SE)	73.3 ± 1.1	74.8 ± 1.2	74.9 ± 1.3	73.6 ± 1.2	74.1 ± 0.8	74.2 ± 0.8
at 72 hrs (est. mean±SE)	28.1 ± 2.4	39.5 ± 2.4	22.1 ± 2.3	31.9 ± 2.4	25.0 ± 1.7	35.7 ± 1.7
est. treat. Diff. (p value)		-11.4 (p=0.0005)		-9.8 (p=0.0018)		-10.7 (p<0.0001)
Time to new flare (days)						
median time	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
flare probability (% CI)	19 (13, 27)	37 (28, 46)	14 (9, 22)	38 (30, 48)	17 (12, 22)	37 (31, 44)
hazard ratio (p value)		0.45 (p=0.0014)		0.32 (p<0.0001)		0.38 (p<0.0001)

ACZ= canakinumab

Las variables secundarias más importantes fueron:

La proporción de pacientes que requirieron medicación de rescate durante la primera semana fue menor para canakinumab en comparación con el grupo de triamcinolona en el estudio H2356 (31% vs 52,2% p = 0,0022), y no se encontraron diferencias significativas en el estudio H2357 (43,8 vs 57% p = 0,0214).

El tiempo hasta la reducción del 50% del dolor basal en la articulación más afectada fue menor para canakinumab en relación a triamcinolona en el estudio H2356 (48h vs 72h, p = 0,0103), y no se alcanzó la significación estadística en el estudio H2357 (25h vs 48h p = 0,0810).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos estudios para el tiempo hasta la resolución completa del dolor en la articulación más afectada y en la puntuación del componente de función física de a escala SF 36 al final del estudio.

Los resultados de eficacia en pacientes que no pueden utilizar AINE ni colchicina y que no estaban en tratamiento con ULT, no respondieron al tratamiento con ULT o lo tenían contraindicado (N=101) fueron consistentes con los de la población general del estudio, con una diferencia estadísticamente significativa comparado con triamcinolona en la reducción de la intensidad del dolor a las 72 horas (10,2 mm, p=0,0208) y en la disminución del riesgo de ataques posteriores (Cociente del riesgo 0,39, p=0,0047 a las 24 semanas). Los resultados de eficacia para un subgrupo más restringido limitado a los pacientes que están utilizando ULT (N=62) se presentan a continuación (tabla 4). El tratamiento con canakinumab produjo una reducción del dolor y disminuyó el riesgo de ataques posteriores en pacientes que estaban utilizando ULT y que no podían utilizar ni AINEs ni colchicina, a pesar de que la diferencia observada durante el tratamiento comparado con acetónido de triamcinolona fue menos pronunciada que con la población de estudio general.

Tabla 4. Eficacia de la población general y en un subgrupo de pacientes que utilizan ULT y que no pueden utilizar ni AINE ni colchicina (sin tomar en cuenta a los que estaban sin ULT)

Variable de eficacia	Población general del estudio	Incapacidad de utilizar tanto AINE como colchicina con ULT
	N=454	N=62
Tratamiento de los ataques de artritis gotosa medidos por la intensidad del dolor (EAV) a las 72 horas		
Diferencia estimada del promedio de Mínimos Cuadrados a acetónido de triamcinolona	10,7	3,8
IC	(15,4, 6,0)	(16,7, 9,1)
Valor p, 1 cola	p < 0,0001*	p=0,2798
Reducción del riesgo de ataques posteriores de artritis gotosa medida por el tiempo hasta un nuevo ataque (24 semanas)		
Cociente de riesgo frente a acetónido de triamcinolona	0,44	0,71
IC	(0,32, 0,60)	(0,29, 1,77)
Valor p, 1 cola	p < 0,0001*	p=0,2337
* Representa un valor-p significativamente $\leq 0,025$		

Enfermedad de Still del Adulto y Artritis Idiopática Juvenil Sistémica (12, 17,18)

La evaluación de la eficacia de canakinumab como tratamiento de la Enfermedad de Still se llevó a cabo principalmente en dos estudios pivotaes fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (Estudios G2305 y G2301).

El estudio G2305 tenía una duración de 4 semanas y el objetivo de evaluar la eficacia a corto plazo de una dosis única de canakinumab (4 mg/kg, hasta 300 mg). La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que a los 15 días del tratamiento logró una mejoría de al menos un 30% en los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology, [ACR 30]), adaptados para incluir ausencia de fiebre. Las variables secundarias más relevantes fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR30/50/70/90/100 a los 15 y a los 29 días, la evaluación comparada con placebo en la escala analógica visual del dolor (EVA) y en el Cuestionario de Evaluación de Salud Infantil (CHAQ) a los 15/29 días y el cambio en el cuestionario CHQ-PF50.

Los pacientes se aleatorizaron (1:1) a recibir una dosis única de 4 mg/kg s.c. de canakinumab (hasta un máximo de 300 mg) o placebo. La aleatorización se estratificó por número de articulaciones activas (\leq o $>$ 26), respuesta previa a anakinra (sí/no), y dosis de corticoide concomitante (\leq o $>$ 0,4 mg/kg).

El segundo estudio (G2301) consistió en dos partes con dos objetivos principales independientes (parte I: retirada de esteroides con éxito; parte II: tiempo hasta el brote). En la Parte I (abierto) los pacientes recibieron 4 mg/kg (hasta 300 mg) de canakinumab cada 4 semanas hasta un máximo de 32 semanas. Los pacientes que mantuvieron una respuesta mínima ACR30 a lo largo de la Parte I, en la Parte II (doble ciego) fueron aleatorizados (1:1) a recibir canakinumab (4 mg/kg) o placebo cada 4 semanas hasta que ocurriesen 37 brotes.

Las variables analizadas en el estudio G2305 se incorporaron en el G2301 como variables secundarias, junto con la evaluación del número de pacientes que alcanzaron una dosis de corticoide \leq 0,2 mg/kg al final de la Parte I y del grado de disminución de corticoide alcanzado.

Los pacientes que participaron en los estudios pivotaes tenían la opción de entrar en un estudio de extensión no controlado (G2301E1) para evaluar la seguridad a largo plazo.

Resultados

Según los criterios de inclusión, los pacientes reclutados en los estudios pivotaes tenían entre 2 y 20 años de edad (media de edad: 8,5 años), enfermedad activa (\geq 2 articulaciones con artritis activa, fiebre y elevación de la PCR $>$ 30mg/L) y habían sido diagnosticados de AIJS (criterios de la ILAR) hacía al menos 2 meses y antes de los 16 años de edad. El tiempo medio de evolución desde el inicio de la enfermedad fue de 3,5 años. No se permitió el uso concomitante de FAME y/o inmunosupresores, con la excepción de dosis estables de metotrexato (máximo de 20 mg/m²/semana) durante al menos 8 semanas antes de la visita de selección; dosis estables de \leq 1 AINE durante al menos 2 semanas; o dosis estables de glucocorticoides (\leq 1,0 mg/kg/día, hasta un máximo de 60 mg/día) durante al menos 3 días antes de la aleatorización.

En general, las características basales demográficas y de la enfermedad estuvieron bien equilibradas en ambos estudios, salvo porque en el estudio G2305 todos los pacientes de 2-4 años de edad recibieron canakinumab (9 vs 0 en el grupo PBO) y hubo menos pacientes de 6 a 12 años en el grupo de canakinumab (14 vs 22) y en el G2301 la presencia de afectación sistémica en los seis primeros meses de enfermedad en un 90% de los pacientes tratados con canakinumab, frente a un 72% del grupo placebo.

Con respecto a tratamientos previos, en el estudio G2305 el 63,1% de los pacientes incluidos no habían recibido tratamiento previo con anakinra; un 30,2% en el grupo de canakinumab y un 36,6% en el grupo placebo eran pacientes refractarios a etanercept; un 2,3%/4,9% (canakinumab/PBO) habían recibido tocilizumab (suspendido por falta de eficacia o tolerabilidad); un 7,0%/9,8% eran refractarios a adalimumab; 16,3%/12,2% de los pacientes habían recibido metotrexato previamente.

En G2301, la mitad de los pacientes recibió metotrexato concomitante (Parte I: 54,2%; Parte II: 58,0%- canakinumab y 52,0%- placebo), 53,1% de los pacientes incluidos no habían recibido tratamiento previo con anakinra; un 32,8% eran pacientes refractarios a etanercept; un 5,6% habían recibido tocilizumab; un 5,1% eran refractarios a adalimumab. Ningún paciente de los estudios pivotaes había sido tratado con abatacept.

Los resultados principales de eficacia del estudio G2305 se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Respuesta ACR pediátrica y estado de la enfermedad en el día 15 y 29

	Día 15		Día 29	
	Ilaris N=43	Placebo N=41	Ilaris N=43	Placebo N=41
ACR30	84%	10%	81%	10%
ACR50	67%	5%	79%	5%
ACR70	61%	2%	67%	2%
ACR90	42%	0%	47%	2%
ACR100	33%	0%	33%	2%
Enfermedad inactiva	33%	0%	30%	0%
La diferencia de tratamiento en todos los resultados ACR fue significativa ($p \leq 0,0001$)				

Los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos analizados (para cada variable de estratificación, subgrupo de edad, género, raza, peso, duración y actividad de la enfermedad, según

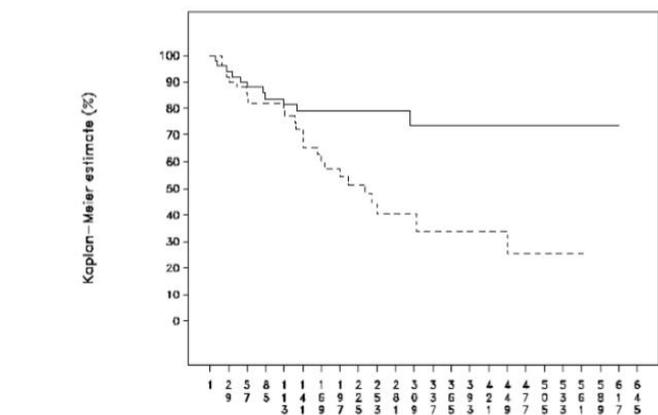
dosis basal de esteroides orales, terapia concomitante con corticoides y/o metotrexato, y según tratamientos previos).

El cambio medio en el número de articulaciones con artritis activa, fue del 67% y del 73%, respectivamente, a los 15 y 29 días para (n=43) canakinumab frente al 0% observado en el grupo placebo (n=41); el cambio medio en la puntuación EVA a los 15 días fue de -50,0 mm para Ilaris y de +4,5 mm para placebo. Asimismo, la mejoría media en los cuestionarios físicos y psicosociales CHQ-PF50, por mínimos cuadrados, fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con canakinumab que con placebo.

En el estudio G2301, del total de 128 pacientes que entraron en la Parte I tomando corticoides, 92 intentaron disminuir los corticoides. Cincuenta y siete (62%) de los 92 pacientes que intentaron disminuir la dosis lo consiguieron y 42 (46%), discontinuaron los corticoides.

Con respecto al tiempo hasta el brote, los pacientes que tomaron canakinumab en la Parte II tenían un 64% menos de riesgo de brotes, en comparación con el grupo placebo (tasa de riesgo de 0,36, IC del 95%: 0,17 a 0,75, p = 0,0032). Sesenta y tres de los 100 pacientes que entraron en la Parte II, ya fueran asignados a placebo o canakinumab, no experimentaron un brote durante el período de observación (hasta un máximo de 80 semanas). La mediana de tiempo hasta la exacerbación, que fue de 236 días para el grupo placebo, no se alcanzó en el grupo de canakinumab, ya que el 74% de los pacientes no experimentó recaída, frente al 25% del grupo placebo (HR=0,36; p=0,003) (Figura 1).

Figura 1: Gráfico Kaplan-Meier del tiempo hasta la exacerbación



Number of patients at risk: ACZ885 (solid line), Placebo (dashed line). Source: Table 14.2-14. Patients who discontinued the study while in Part II were counted as flared unless they discontinued because of inactive disease for at least 24 weeks in Part II. The source table displays the Kaplan-Meier estimates of the probability to flare and the figure displays the probability not to flare: 1-probability to flare.

Seguridad (12-18)

La evaluación del perfil de seguridad de canakinumab se basa en los datos recogidos de un total de más de 2.600 sujetos (incluyendo aproximadamente 480 niños de 2 a 17 años de edad), voluntarios sanos y pacientes con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, AIJS, artritis gotosa o con otras patologías mediadas por IL-1β.

Las dosis de canakinumab oscilaron entre 2 y 8 mg/kg, con una dosis máxima de 600mg por vía subcutánea.

Los efectos adversos (EA) más comunes fueron:

- Infecciones (>1/10), predominantemente del tracto respiratorio superior e inferior, infección de oído, celulitis, gastroenteritis, infección del tracto urinario, candidiasis vulvovaginal (>1/100 y <1/10).

- Reacción en el lugar de inyección (>1/10),
- Disminución del aclaramiento renal de creatinina y proteinuria leve a moderada (>1/10),
- Leucopenia (>1/10) y neutropenia (>1/100 y <1/10),
- Dolor abdominal superior en AIJS, (>1/10) y artralgia en AIJS (>1/10).
- Dolor de espalda y dolor muscular en artritis gotosa y en AIJS (>1/100 y <1/10).

El tratamiento a largo plazo no impactó en el tipo o la frecuencia de las reacciones adversas.

Se ha visto que canakinumab está asociado con un aumento en la incidencia de infecciones graves. Por lo tanto, debe controlarse estrechamente la aparición de signos y síntomas de infección en los pacientes durante y después del tratamiento con canakinumab. Además, se recomienda tener precaución especial y valorar cuidadosamente la necesidad de administrar canakinumab en pacientes con infecciones agudas, con antecedentes de infecciones recurrentes, o con condiciones subyacentes que puedan predisponerles a sufrir infecciones.

Durante el tratamiento con canakinumab se han notificado casos aislados de infecciones oportunistas o poco habituales (como aspergilosis, infecciones micobacterianas atípicas, herpes zoster). No se puede excluir una relación causal de Ilaris con estos acontecimientos.

Se desconoce si canakinumab incrementa el riesgo de reactivación de tuberculosis. Por lo que se recomienda, previo al inicio del tratamiento, evaluar la presencia de tuberculosis activa y latente, así como una monitorización adecuada durante y después del tratamiento de la posible aparición de signos y/o síntomas de tuberculosis en los pacientes durante y después del tratamiento con Ilaris.

Se ha observado neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 1,5 x 10⁹ /l) y leucopenia con medicamentos que inhiben la IL-1, incluyendo canakinumab. Por lo tanto, se recomienda no iniciar tratamiento con canakinumab en pacientes con neutropenia o leucopenia y se recomienda controlar el recuento de glóbulos blancos periódicamente durante el tratamiento, valorando la necesidad de interrumpir tratamiento.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con canakinumab. La mayoría de los casos fueron de carácter leve. Durante el desarrollo clínico de canakinumab, no se describieron reacciones anafilácticas o anafilactoides.

Se han notificado casos de elevaciones transitorias y asintomáticas de los niveles séricos de transaminasas y bilirrubina

Vacunas: basándose en un ensayo abierto en CAPS y uno en voluntarios sanos, la administración de vacunas no vivas en pacientes con canakinumab no afecta a la inducción y la persistencia de la respuesta inmunitaria. No se dispone de datos sobre los efectos de la administración de vacunas vivas en pacientes con canakinumab. Por ello, no deben administrarse concomitantemente a menos que los beneficios superen claramente los riesgos. Si está indicada la administración de vacunas vivas después del inicio del tratamiento con canakinumab, la recomendación es esperar durante al menos 3 meses después de la última administración de canakinumab y antes de la próxima dosis.

En un subgrupo de pacientes con AIJS adultos jóvenes de 16 a 20 años de edad (n=31), el perfil de seguridad de canakinumab fue consistente con el observado en pacientes con AIJS menores de 16 años de edad.

CAPS
En los ensayos clínicos intervencionistas un total de 211 pacientes con CAPS adultos y pediátricos (incluidos FCAS/FCU, MWS, y NOMID/CINCA) han recibido tratamiento con canakinumab.

La mayoría de los EA fueron leves (32,5%) a moderados (47,7%) y el 14,4% presentaron EA graves. El 94% de los pacientes experimentaron al menos un EA, el sistema (SOC) más afectado fue infecciones e infestaciones. Las infecciones reportadas con mayor frecuencia fueron nasofaringitis, rinitis e infección del tracto respiratorio superior (36,1%, 17,5% y 17,0% respectivamente), seguidas de gastroenteritis (12,4%) y bronquitis (11,3%). No se evidenciaron muertes en los ensayos para CAPS. 26 pacientes (13,4%) experimentaron algún EA serio. Seis pacientes discontinuaron por EA, entre éstos 2 por EA serios. Se notificaron infecciones oportunistas en el 22,2% de los pacientes y la mayoría fueron infecciones virales. La incidencia de infecciones oportunistas fue mayor en niños de 2-3 años (n=4, 57,1%) y 4-11 años (21,4%) en comparación a niños de 12-17 años (8,8%) o adultos.

TRAPS, HIDS/MKD y FMF

El perfil de seguridad de los efectos adversos con canakinumab es generalmente comparable al de la indicación aprobada para CAPS.

Artritis gotosa

Los datos de seguridad de la población con artritis gotosa provienen de 4 ensayos doble o simple ciegos controlados con comprador activo (triamcinolona o colchicina). La incidencia de EA por grupo de órganos y sistemas fue mayor en los grupos con distintas dosis con canakinumab (49,3%-53,3%) respecto a triamcinolona (44,1%).

Los efectos adversos en el conjunto de datos de pacientes con gota fueron en su mayoría leves (24,5-30,8%) a moderados (15-20,5%) y entre el 3,5 a 5,6% de los sujetos presentaron EA graves. Los EA más frecuentes por sistemas fueron infecciones e infestaciones (11,9-18,9% para canakinumab y 9,1% para triamcinolona) y alteraciones del tejido conectivo (9,4-16,8% para canakinumab vs 13,6% para triamcinolona). Los EA más frecuentes por tipo en el grupo que recibió canakinumab 150mg respecto a triamcinolona fueron cefalea (4% vs 3,8%), hipertensión (4% vs 3,1%) y dolor de espalda (3,6% vs 0,1%).

Efectos adversos de especial interés: las infecciones oportunistas tuvieron una incidencia baja, aunque ligeramente más alta en los grupos con canakinumab en comparación a colchicina o triamcinolona. La mayoría fueron infecciones virales; ninguna fue notificada como grave. Se notificaron 2 casos de malignidad: 1 con canakinumab >200mg (cáncer próstata relación causal “no relacionada”) y 1 con colchicina (cáncer renal relación causal “posible”). La frecuencia de vértigo o mareos fue similar en los grupos con canakinumab (1,8-2%), siendo ligeramente más alta con la dosis >200mg (3,7%) en comparación a los sujetos con triamcinolona (0,7%) y colchicina (0%); no se notificaron como EA serios.

Se notificaron 5 muertes; ninguna fue relacionada con el fármaco (3 en canakinumab, 1 en colchicina y 1 en triamcinolona).

AIJS y ESA

El perfil de seguridad observado en pacientes con Enfermedad de Still (ESA+AIJS) coincide en general con el descrito anteriormente en otras poblaciones e indicaciones, siendo los efectos adversos notificados con mayor frecuencia las infecciones (71,1%), seguidas por los trastornos gastrointestinales (52,7%), musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (41,8%) y por los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (38,3%).

A continuación, se describen las alteraciones que se han observado específicamente en los pacientes con enfermedad de Still.

Un evento adverso de especial interés es el Síndrome de Activación Macrofágica (SAM). Se trata de un trastorno grave que consiste en una hiperactivación del sistema inmune y que puede desarrollarse en pacientes con enfermedades reumáticas, incluyendo

la enfermedad de Still. Los datos disponibles de los ensayos clínicos sugieren que el tratamiento con canakinumab no parece aumentar la incidencia de SAM en pacientes con AIJS, sin embargo este riesgo no puede descartarse. Por ello los pacientes deben vigilarse estrechamente ante la aparición de síntomas de infección o empeoramiento de la enfermedad de Still, ya que estos se han identificado como desencadenantes del SAM. Como parte del plan de gestión de riesgos de canakinumab, se ha establecido un Comité de Adjudicación de Síndrome de Activación de Macrófagos (MASCAC), el cual revisará de forma independiente todos los casos sospechosos de SAM identificados dentro del programa clínico de canakinumab y de su base de datos global de seguridad.

Immunogenicidad

En aproximadamente 1,5%, 3% y 2% de los pacientes tratados con canakinumab para CAPS, AIJS y artritis gotosa respectivamente, se observaron anticuerpos contra canakinumab. No se detectaron anticuerpos neutralizantes. No se observó una correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o efectos adversos. No se observaron anticuerpos contra canakinumab en pacientes con TRAPS, HIDS/MKD y FMF tratados con dosis de 150 mg y 300 mg durante 16 semanas de tratamiento.

DISCUSIÓN

El canakinumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante IgG1/k dirigido contra la IL-1 β humana.

Síndromes de fiebre periódica

Criopirinopatías (CAPS)

La eficacia de canakinumab en pacientes con distintos grados de afectación de CAPS, en su mayoría FCAS, ha sido demostrada mediante un estudio pivotal (D2304). En la parte 1 (abierta), el 97% (34/35) mostraron respuesta completa sin recaídas a las 8 semanas. En la parte 2 (aleatorizada con placebo) de 24 semanas de duración, todos los pacientes con canakinumab permanecieron en remisión en contraste al 81% de pacientes en placebo que mostraron recaída de la enfermedad. La eficacia de canakinumab para el tratamiento de CAPS fue confirmada en los estudios abiertos de extensión de 6 meses de duración.

Desde el punto de vista de seguridad canakinumab en general fue bien tolerado, los efectos adversos reportados con mayor frecuencia fueron faringitis, rinitis, náuseas, diarrea y vértigo. La mayoría de los pacientes no presentaron reacciones en el lugar de la inyección.

Así, canakinumab ha sido autorizado para el tratamiento de los Síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS) incluidos: MWS, NOMID/CINCA y manifestaciones graves FCAS/ urticaria familiar fría que presente signos y síntomas más allá de la erupción de tipo urticaria inducido por el frío.

El abordaje terapéutico de CAPS incluye los inhibidores de la IL-1 como tratamiento de elección en todas las formas de la enfermedad, a cualquier edad (19,20). Con el fin de evitar el daño orgánico el tratamiento con inhibidores de la IL-1 debería iniciarse tan pronto fuese posible en pacientes con enfermedad activa. No existe evidencia de eficacia con fármacos modificadores de la enfermedad u otro tratamiento biológico más allá del bloqueo con inhibidores de la IL-1. Los corticoides sistémicos y AINEs a corto plazo pueden utilizarse como tratamiento adyuvante pero no se consideran apropiados para la terapia de mantenimiento inicial. Finalmente, casos aislados publicados sugieren la eficacia de talidomida y tocilizumab (21). En este contexto canakinumab es el segundo medicamento inhibidor de la IL1 autorizado en Europa después de rilonacept (comercializado en Europa entre 2009y 2012). En 2013 se ha autorizado el uso de anakinra en pacientes con CAPS a partir de los 8 meses de edad (22).

La eficacia y la seguridad de anakinra se demostró principalmente en un ensayo clínico en el que participaron 43 pacientes (7 adultos y 36 niños de entre 8 meses y <18 años) con CAPS graves (NOMID/CINCA y MWS). En este estudio se observó una respuesta clínica a anakinra en los primeros 10 días desde el inicio del tratamiento en todos los pacientes, y se mantuvo durante un periodo de hasta 5 años de administración continuada del tratamiento.

En concordancia con las recomendaciones actuales se considera a los inhibidores de la IL 1 como la primera línea de tratamiento. Los fármacos inhibidores de la IL 1 disponibles en la actualidad son anakinra y canakinumab. No existen comparaciones directas entre canakinumab y anakinra en el tratamiento de los CAPS. Los datos disponibles no sugieren diferencias relevantes entre ellos, aunque esta conclusión debe tomarse con precaución. Cabe destacar, que la vía de administración es SC para ambos fármacos, sin embargo, existen diferencias respecto a la pauta de administración donde canakinumab tiene ventajas de comodidad al ser administrado cada 8 semanas frente a anakinra cuya administración es diaria. Por lo tanto, canakinumab se considera una alternativa de tratamiento, en línea con otros fármacos biológicos inhibidores de la IL-1, para pacientes con CAPS. La elección de uno u otro deberá hacerse de forma individualizada teniendo en cuenta las características y preferencias individuales de los pacientes, así como la experiencia de uso del médico prescriptor.

FMF

La eficacia de canakinumab ha sido evaluada mediante un ensayo pivotal de 4 partes, en la cohorte FMF (n=63). En la que se incluyeron pacientes con una duración media de la enfermedad de 14,7 años, una media de 18 brotes por año, con afectación moderada a grave y resistentes a colchicina (crFMF). Después de una fase de 12 semanas en las que presentaron al menos un brote (parte I), se aleatorizaron a canakinumab o placebo y se observó una tasa de respuesta del 61,3% significativa respecto a placebo 6,25% (Parte II) a las 16 semanas, también se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en las variables secundarias (Evaluación global del médico <2 y marcadores AAS, PCR). En este contexto, canakinumab ha sido autorizado para el tratamiento de FMF y puede ser administrado con colchicina si es apropiado.

El abordaje a corto plazo para los brotes incluye AINES y corticoides. El aumento de dosis de colchicina durante el episodio no parece generar beneficios.

El abordaje terapéutico de mantenimiento incluye colchicina, que tiene un efecto protector para amiloidosis secundaria, en primera línea de tratamiento (23,24). La dosificación puede ser en dosis única o dividida, dependiendo de la tolerancia y el grado de cumplimiento. La colchicina tiene un buen perfil de seguridad a largo plazo, pero su tolerancia se ve comprometida de forma frecuente debido a los efectos adversos gastrointestinales. Se han reportado casos con respuesta al tratamiento con fármacos biológicos inhibidores de la interleucina 1 (anakinra) y a anti-TNF, recomendándose su uso en pacientes con FMF que no responden o tienen intolerancia a la colchicina (24, 25, 26). En este contexto, canakinumab es el primer tratamiento biológico autorizado para el tratamiento de la FMF en combinación con colchicina, cuando su uso sea adecuado.

En conclusión, en línea con las guías de tratamiento actualmente disponibles y considerando su amplia experiencia de uso y su eficacia en la prevención de las complicaciones a largo plazo, colchicina debe considerarse el estándar de tratamiento inicial. El tratamiento con fármacos biológicos inhibidores de IL-1 o anti-TNF debería reservarse para pacientes intolerantes o resistentes a colchicina (24, 25, 26), aunque caberá resaltar que canakinumab es el único fármaco con indicación autorizada para el tratamiento de la FMF. Así, canakinumab se posiciona como una opción de tratamiento para

pacientes con FMF intolerantes, resistentes o no respondedores a las dosis máximas toleradas de colchicina. En ausencia de comparaciones con otros fármacos de segunda línea recomendados en la literatura científica (anakinra, fármacos anti-TNF) y dada la disparidad en los diseños de los estudios, no se pueden establecer conclusiones firmes sobre las potenciales ventajas de unos u otros en términos de eficacia. Además, en vista de que no se ha consensuado la elección de un tratamiento biológico sobre otro, esta debería individualizarse de acuerdo a las características clínicas de cada paciente, teniendo en cuenta las diferencias en la forma de administración y, por tanto, la conveniencia de uso, así como la experiencia de uso del médico prescriptor.

HIDS/MKD

La eficacia de canakinumab ha sido evaluada mediante un ensayo pivotal de 4 partes en la cohorte de sujetos con MKD (n = 72). En este estudio se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuesta de 35,14% para canakinumab y 5,71% para placebo a las 16 semanas. También se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en las variables secundarias (evaluación global del médico <2 y marcadores inflamatorios AAS, PCR). Desde el punto de vista de la seguridad tiene un perfil aceptable, similar al reportado en pacientes con CAPS, destacando como EA más frecuentes las infecciones e infestaciones y las reacciones en el lugar de la inyección. Así, canakinumab es el primer medicamento autorizado para el tratamiento de HIDS/MKD.

Debido a la baja prevalencia, el abordaje terapéutico de HIDS/MKD está basado principalmente en la experiencia clínica y en cohortes retrospectivas. De acuerdo a las recomendaciones de la iniciativa Europea SHARE (por sus siglas en inglés) la mayoría de los pacientes se benefician del uso de AINEs en el alivio de los síntomas durante los ataques agudos inflamatorios. Sin embargo, los AINEs no son efectivos para prevenir los brotes de la enfermedad. La colchicina y las estatinas son ineficaces y no se recomiendan. Los inhibidores de la IL-1 a corto plazo pueden ser efectivos en el alivio sintomático de los ataques inflamatorios agudos y podrían considerarse como alternativa a los corticoides para minimizar sus efectos adversos (27). En los pacientes con ataques frecuentes y / o inflamación subclínica entre ataques, se recomienda el tratamiento de mantenimiento con inhibidores de la IL-1 (anakinra, canakinumab) o bloqueo del TNF (etanercept, adalimumab). Debido a la toxicidad asociada al uso de corticoides, éstos no se recomiendan como tratamiento a largo plazo en la prevención de los brotes. En caso de respuesta inadecuada a un fármaco de un determinado grupo terapéutico (inhibidores IL-1, anti-TNF o inhibidores IL-6), se debe considerar la posibilidad de cambiar a fármacos de cualquiera de los otros grupos. No existen comparaciones directas ni indirectas entre estos fármacos y canakinumab, y ninguno de estos agentes se ha establecido como terapia biológica de primera línea. Cabe destacar que canakinumab es el único agente biológico que tiene indicación para HIDS/MKD.

En este contexto, teniendo en cuenta las recomendaciones actuales y su amplia experiencia de uso, los corticoides y AINEs se recomiendan como tratamiento inicial a corto plazo de los brotes de HIDS/MKD. Canakinumab sería una opción de tratamiento biológico a corto plazo en pacientes con resistencia o intolerancia a AINEs y corticoides. De cara, al abordaje terapéutico a largo plazo, canakinumab se posiciona como una alternativa de terapia biológica en los pacientes con HIDS/MKD que tienen ataques frecuentes y / o inflamación subclínica entre ataques. La ausencia de comparaciones con el resto de opciones de tratamiento biológico disponibles, no permite la caracterización de la eficacia de canakinumab frente a éstos, aunque canakinumab es el único fármaco con indicación aprobada para TRAPS.

TRAPS

La eficacia de canakinumab ha sido evaluada mediante un ensayo pivotal de 4 partes en la cohorte de sujetos con TRAPS (n = 46). En la parte II que fue aleatorizada se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuesta de 45,45% para canakinumab y 8,33% para placebo a las 16 semanas. También se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en las variables secundarias (Evaluación global del médico <2 y marcadores inflamatorios AAS, PCR). Desde el punto de vista de la seguridad tiene un perfil aceptable, en general el perfil es similar al de CAPS. Los EAs más notificados fueron infecciones e infestaciones y las reacciones en el lugar de la inyección. En este contexto, canakinumab es el primer medicamento autorizado para el tratamiento de TRAPS.

Los síndromes TRAPS se consideran una enfermedad rara. Las publicaciones sobre los TRAPS son extremadamente escasas, y en ellas se ha estimado una prevalencia de 1:10⁶ en Reino Unido (28). El abordaje terapéutico está basado en la experiencia clínica y actualmente no existen guías basadas en la evidencia. De acuerdo a las recomendaciones de la iniciativa Europea SHARE los AINEs proporcionaron alivio de los síntomas en aproximadamente el 75% de los pacientes con TRAPS, pero rara vez son completamente efectivos para terminar los episodios inflamatorios (29–33). Se han utilizado ciclos cortos de corticoides con o sin AINE. Lamentablemente, el efecto inicial favorable de la respuesta a corticoides a menudo disminuye con el tiempo y el uso a largo plazo puede inducir efectos secundarios significativos. Por otra parte, la eficacia de etanercept y de anakinra se evaluó en pequeños estudios prospectivos, que demostraron una mejoría significativa en los síntomas y parámetros inflamatorios en la mayoría de los pacientes, pero también se observó una disminución de la respuesta y fracaso con el paso del tiempo (34-39).

En este contexto, teniendo cuenta la amplia experiencia de uso de corticoides y AINEs, éstos se consideran el tratamiento inicial a corto plazo. Podría considerarse el uso de canakinumab a corto plazo en pacientes que tengan contraindicado o no respondan a corticoides o AINEs. Para el tratamiento a largo plazo se considera adecuado el manejo con terapia biológica (inhibidores de la IL 1 y anti TNF) y en este sentido canakinumab se posiciona como una alternativa de terapia biológica en los pacientes con TRAPS que tienen ataques frecuentes y/o inflamación subclínica entre ataques. La ausencia de comparaciones directas ni indirectas entre el resto de opciones de tratamiento biológico disponibles, no permite la caracterización de la eficacia de canakinumab frente a éstos.

Artritis Gotosa

La eficacia de canakinumab se evidenció en dos ensayos doble ciegos controlados con triamcinolona. La variable combinada principal de evaluación fue: la *intensidad del dolor* (medida por EAV de 0-100mm) a las 72 horas y el *tiempo hasta un nuevo ataque*. La intensidad del dolor fue -10,7 mm menor para canakinumab respecto a triamcinolona, diferencia estadísticamente significativa (p<0,0001); el tiempo hasta un nuevo ataque se midió mediante la probabilidad de un nuevo ataque, que fue de 17% para canakinumab y 37% para triamcinolona, diferencias estadísticamente significativas (p <0,0001). Desde el punto de vista de seguridad se evidenció una mayor frecuencia de efectos adversos para canakinumab respecto a triamcinolona. En general la mayoría de EA fueron de intensidad leve a moderada. De ellos, la neutropenia y la plaquetopenia parecen relacionadas con la dosis y se observó un aumento del riesgo de infecciones. En este contexto canakinumab ha sido autorizado para el tratamiento de la artritis gotosa en sujetos adultos con ataques frecuentes (al menos 3 ataques en los 12 meses previos) en los cuales está contraindicado, no está tolerado, o no responden adecuadamente al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y colchicina, y en los cuales no son adecuadas las series repetidas de corticoides.

La gota es una enfermedad crónica y prevalente. La manifestación clínica más relevante son los ataques de artritis aguda. De acuerdo a las guías europeas y estadounidenses actualmente disponibles, el manejo estándar de los episodios inflamatorios incluye colchicina, AINE y corticoides sistémicos o intraarticulares. Todas estas opciones se consideran de primera línea y la elección de un tratamiento sobre otro se basa en la presencia de co-morbilidades importantes y en la gravedad del ataque (40,41). Así, en pacientes con afectación leve a moderada y monoarticular u oligoarticular puede considerarse el tratamiento con AINE, corticoides o colchicina en monoterapia, mientras que en pacientes con afectación grave y poliarticular puede iniciarse con terapia combinada. En ausencia de mejoría del tratamiento con alguna de las opciones de tratamiento se puede cambiar la opción de tratamiento o utilizar terapia combinada. Si a pesar de un tratamiento intenso y adecuado (monoterapia o combinación) no hubiese mejoría, pueden considerarse las opciones de tratamiento fuera de indicación con fármacos biológicos inhibidores de la IL 1, éste manejo también estaría indicado en ciertas poblaciones con intolerancia o contraindicación al estándar de tratamiento (40,41). Los inhibidores de la IL1 utilizados fuera de indicación son: anakinra, que cuenta con estudios retrospectivos (n=26) en los que identificaron tasas de respuesta del 67% (27 de 40 ataques de gota) en pacientes complejos hospitalizados (42). No existen estudios que comparen anakinra con canakinumab y, por tanto, no pueden hacerse recomendaciones que avalen el uso preferente de uno sobre otro. Cabe destacar que, en comparación con anakinra, la evidencia clínica de canakinumab es más robusta, y que ésta ha sido evaluada y apoyado una autorización de uso por parte de las autoridades reguladoras.

En este contexto, y en base a una evidencia extensa avalada en una indicación reguladora, canakinumab representaría una opción de tratamiento en sujetos con ataques frecuentes en los cuales está contraindicado, no se tolera, o no responden al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y colchicina, y en los cuales no son adecuadas las series repetidas de corticoides. Cabe destacar, que los pacientes no respondedores al tratamiento inicial no deben volver a ser tratados con canakinumab. En pacientes respondedores y que requieren un retratamiento, debe haber un intervalo de al menos 12 semanas antes de que se administre una nueva dosis de canakinumab.

Enfermedad de Still

La indicación autorizada de canakinumab en Enfermedad de Still (tanto del adulto como juvenil) se basa en la demostración de su eficacia en el control de la actividad de la enfermedad en pacientes con respuesta inadecuada a AINEs y/o corticoides. Por lo tanto, desde la perspectiva de la práctica clínica, los usos autorizados constituyen una segunda o tercera línea de tratamiento.

La población incluida en los estudios es representativa de una población con afectación moderada-grave, tal y como sugieren las características demográficas y basales de la enfermedad. Dicha población engloba un espectro amplio de pacientes, desde naïve al tratamiento con FAME hasta pacientes con respuesta inadecuada a FAME convencionales y/o biológicos (17,18).

El tratamiento con canakinumab alcanzó tasas elevadas de mejoría clínica (ACR 30 en el día 15: 83,7% vs. 9,8%; en día 29: 81% vs. 10% para canakinumab y placebo, respectivamente). Dicha mejoría se observó de forma rápida y fue consistente en el resto de variables secundarias relevantes, incluyendo ACR50/ACR70, que son variables de especial interés clínico ya que reflejan la situación clínica del paciente y se relacionan con el objetivo de remisión o baja actividad clínica (ACR50/ACR70 a los 15 días: 67%/61% vs. 5%/2%; en el día 29: 79%/67% vs. 5%/2%, para canakinumab y placebo, respectivamente). En un tercio de pacientes tratados con canakinumab se logró inducir la inactividad de la enfermedad, mientras que en más de la mitad de pacientes se logró reducir o

suspender el tratamiento con corticoides. En base a los datos disponibles, canakinumab logró una respuesta sostenida a lo largo del tiempo, con resultados consistentes en los distintos subgrupos analizados (por edad, género, raza, peso, duración y actividad de la enfermedad, según dosis basal de esteroides orales, terapia concomitante con corticoides y/o metotrexato, y según tratamiento previo con AINE, esteroides [oral o iv], metotrexato o anakinra) (17,18).

Con respecto al subgrupo de pacientes previamente tratados con biológicos, sólo están disponibles los resultados en los previamente tratados con anakinra. En este grupo de pacientes la respuesta estuvo en línea con la de la población general. Sin embargo, hay que señalar que en los estudios se incluyó un porcentaje alto de pacientes que había recibido biológicos con anterioridad (aproximadamente un 60%, con 32,8% pacientes refractarios a etanercept) y la respuesta en general fue significativa.

En lo concerniente al perfil de seguridad de canakinumab, la mayoría de los acontecimientos adversos fueron leves o moderados y la duración del tratamiento no impactó en el tipo o la frecuencia de las reacciones adversas. La tolerancia fue aceptable, con una tasa de retirada por EA del 9,5%, mayoritariamente debida a la aparición de nuevos brotes (4,5%). Las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones, con tasas algo mayores que en CAPS o en AR, pero similares a las descritas en AIJS con otros biológicos. Un riesgo de especial interés en esta indicación es el SAM. Los datos clínicos disponibles en la actualidad son insuficientes para extraer conclusiones, por lo que se está evaluando de forma específica en el periodo post-autorización.

En resumen, el perfil observado en esta indicación coincide con el descrito para canakinumab en otras poblaciones y para otros FAME biológicos en general. Como en el caso de otros biológicos, el tratamiento con canakinumab requiere realizar una serie de pruebas y controles analíticos, con un seguimiento que en general no difiere sustancialmente de las medidas que manejan habitualmente los médicos especialistas habituados al manejo de FAME biológicos.

En las formas de predominio sistémico que no han respondido a AINES o glucocorticoides, los inhibidores de IL-1 e IL-6 han demostrado tasas altas de respuesta (21,46-50), pero actualmente no existen comparaciones entre anakinra y canakinumab -en ESA- o anakinra, canakinumab y tocilizumab -en AIJS- que permitan establecer diferencias clínicamente relevantes entre ellos en cuanto a eficacia y seguridad en este escenario. Por lo tanto, estos fármacos se consideran alternativas terapéuticas en este contexto y el especialista deberá elegir el que a su criterio resulte más adecuado para cada paciente individual, teniendo en cuenta aspectos como, entre otros, la posología (subcutánea diaria en el caso de anakinra, subcutánea cada 4 semanas en canakinumab y subcutánea o IV semanal o bisemanal en caso de tocilizumab), que puede ser importante en la población más joven. Otro aspecto a considerar en la elección del tratamiento son las diferencias en la evidencia disponible en la población pediátrica de menor edad, así como la situación de financiación de cada uno de ellos.

En las formas con predominio de síntomas articulares que han presentado mal control con AINE o corticoides, y dependiendo del grado de actividad de la enfermedad, el metotrexato podría emplearse como complementario al tratamiento con un anti IL-1 o anti IL-6, o en monoterapia, planteando el uso del anti IL-1 o anti IL-6 en función de la respuesta, de acuerdo con las guías clínicas. (10,11).

CONCLUSIÓN

Síndromes de fiebre periódica

CAPS

Canakinumab ha demostrado ser eficaz en el control de los brotes asociados a los CAPS, así como en la prevención de las recaídas a

largo plazo. Desde el punto de vista de la seguridad el perfil se considera aceptable.

En concordancia con las recomendaciones clínicas actuales se considera a los inhibidores de la IL 1 como la primera línea de tratamiento. En este contexto, canakinumab se posiciona como una alternativa de tratamiento para pacientes con CAPS, en línea con otros fármacos biológicos inhibidores de la IL-1. No existen datos que permitan posicionar a uno sobre otro en términos de eficacia y/o seguridad.

FMF

La eficacia de canakinumab en el tratamiento de la FMF ha sido demostrada tanto en el control de los brotes como en su prevención a largo plazo (61,3% tasa de respondedores con canakinumab vs 6,5% en placebo). Desde el punto de vista de seguridad, canakinumab presenta un perfil conocido en línea con otros fármacos biológicos inhibidores de la IL-1.

Colchicina se considera el estándar de tratamiento de la FMF, con eficacia demostrada en el control de los brotes y la prevención de las complicaciones a largo plazo. En base a la evidencia presentada, canakinumab se posiciona como alternativa de tratamiento para pacientes con FMF intolerantes, resistentes o no respondedores a las dosis máximas toleradas de colchicina.

HIDS/MKD

La eficacia de canakinumab en el tratamiento de la FMF ha sido demostrada tanto en el control de los brotes como en su prevención a largo plazo (35,1% tasa de respondedores con canakinumab vs 5,7 % en placebo). Desde el punto de vista de seguridad, canakinumab presenta un perfil conocido en línea con otros fármacos biológicos inhibidores de la IL-1.

En línea con las recomendaciones actuales y la amplia experiencia de uso de los corticoides y AINES, éstos se consideran el estándar de tratamiento inicial, con eficacia demostrada en el control de los brotes de la enfermedad a corto plazo. Canakinumab se posiciona como opción de tratamiento biológico a corto plazo en pacientes con resistencia o intolerancia a AINES y corticoides. En el tratamiento a largo plazo, canakinumab se posiciona como alternativa de terapia biológica en los pacientes con HIDS/MKD que tienen ataques frecuentes y/o inflamación subclínica entre ataques.

TRAPS

La eficacia de canakinumab en el tratamiento de la FMF ha sido demostrada tanto en el control de los brotes como en su prevención a largo plazo (45,4% tasa de respondedores con canakinumab vs 4,17% en placebo). Desde el punto de vista de seguridad, canakinumab presenta un perfil conocido en línea con otros fármacos biológicos inhibidores de la IL-1.

Teniendo en cuenta la amplia experiencia de uso de corticoides y AINES, y su eficacia en el control de los síntomas, éstos se consideran el tratamiento inicial a corto plazo. Canakinumab se posiciona como una alternativa de tratamiento a corto plazo en pacientes que tengan contraindicación, intolerancia o que no respondan a corticoides o AINES. Para el tratamiento a largo plazo se considera adecuado el manejo con fármacos biológicos inhibidores de la IL 1 y anti TNF. En este sentido canakinumab se posiciona como alternativa de terapia biológica en los pacientes con TRAPS que tienen ataques frecuentes y/o inflamación subclínica entre ataques.

Artritis gotosa

Canakinumab ha demostrado superioridad respecto a acetónido de triamcinolona para el tratamiento de los ataques agudos de gota en una población restringida de pacientes en la cual el tratamiento estándar no es una opción terapéutica. Desde el punto de vista de

seguridad, canakinumab presenta un perfil conocido en línea con otros fármacos biológicos inhibidores de la IL-1.

En este contexto, canakinumab representaría una opción de tratamiento en el subgrupo de sujetos con gota y que presentan ataques frecuentes (al menos 3 ataques en los 12 meses previos) pero presentan contraindicación, intolerancia, o falta de respuesta adecuada al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y colchicina, y en los cuales no son adecuadas las series repetidas de corticoides. Cabe destacar, que los pacientes no respondedores al tratamiento inicial no deben volver a ser tratados con canakinumab. En pacientes respondedores y que requieren un retratamiento, debe haber un intervalo de al menos 12 semanas antes de que se administre una nueva dosis de canakinumab.

AIJS y ESA

Canakinumab ha mostrado beneficios clínicamente relevantes frente a placebo en la mejoría de la sintomatología, actividad inflamatoria, discapacidad, disminución de terapia concomitante con corticoides y en el mantenimiento de la respuesta a largo plazo en pacientes de ≥ 2 años de edad con enfermedad de Still activa que no hayan respondido adecuadamente al tratamiento previo con AINE y corticoides sistémicos.

Asimismo, presenta un perfil de seguridad consistente con el observado en otros fármacos biológicos (perfil infeccioso e inmunosupresor), y se considera un fármaco bien tolerado y con un perfil de seguridad aceptable, si bien requiere monitorizar.

Con los resultados disponibles hasta la fecha, canakinumab constituye una alternativa más de tratamiento (junto con anakinra y tocilizumab), en función de la gravedad y forma de presentación de la enfermedad:

-En los pacientes con enfermedad de Still con predominio de síntomas sistémicos con actividad moderada o alta de la enfermedad tras el tratamiento con AINEs o glucocorticoides.

-En las formas más leves y con predominio de síntomas articulares, puede priorizarse el tratamiento convencional con AINEs y corticoides, y metotrexato en caso de persistencia, dejando canakinumab (en línea con tocilizumab y anakinra) como una línea posterior en aquellos pacientes con respuesta insuficiente.

Los datos disponibles no permiten establecer diferencias entre canakinumab y otros FAME biológicos, incluyendo anakinra y tocilizumab, en el tratamiento de la enfermedad de Still.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Ilaris ha sido financiado, teniendo en cuenta la laguna terapéutica, en las siguientes indicaciones:

- Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS*)
- Síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS*)/deficiencia de mevalonato quinasa (MKD*)

En la indicación Fiebre Mediterránea familiar, se ha restringido la financiación exclusivamente a 2ª línea, en pacientes no respondedores o intolerantes a la colchicina.

No se ha financiado la indicación de enfermedad de Still (del adulto y la AIJS).

ABREVIATURAS

ACR: Escala de respuesta del Colegio Americano de Reumatología.
AIJS: Artritis Idiopática Juvenil Sistémica.
AINE: antiinflamatorio no esteroideo
AR: Artritis reumatoide.

AUC: área bajo la curva.

CAPS: Síndromes periódicos asociados con criopirina.

CHAQ: Cuestionario de Evaluación de Salud Infantil.

CHQ-PF50:

EA: evento adverso.

EAG: Evento adverso grave.

ESA: Enfermedad de Still del Adulto.

EVA: Escala Analógica Visual del dolor.

FAME: fármacos modificadores de la enfermedad.

FMF: Fiebre mediterránea familiar.

HIDS/MKD: Síndrome de Hiper IgD, deficiencia de mevalonato quinasa.

MASCAC: Comité de Adjudicación de Síndrome de Activación de Macrófagos.

MTX: metotrexato.

PBO: placebo.

RI: Reacción infusional

EAG: Evento adverso serio.

SAM:

SHARE: único centro y punto de acceso para la reumatología pediátrica en Europa. Por sus siglas en inglés.

TRAPS: Síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral.

REFERENCIAS

1. Piram, Frenkel, Gattorno, Ozen, Lachmann, et al. A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (AutoInflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference Ann Rheum Dis. 2011 February ; 70(2): 309–314. doi:10.1136/ard.2010.132613.
2. Calvo Rey, Soler-Palacina, Merino Munoz, Saavedra Lozano, Antón López, et al. Documento de Consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica y la Sociedad de Reumatología Pediátrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente. An Pediatr (Barc). 2011;74(3):194.e1—194.e16.
3. Hoffman, Simon. Recurrent febrile syndromes: what a rheumatologist needs to know. Nat Rev Rheumatol. 2009 May;5(5):249-56.
4. Van der Hilst, Simon, Drenth. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. Clin Exp Med. 2005 Oct;5(3):87-98.
5. Pérez, Loza, García de Yébenes, Rosario, et al. Guía de práctica clínica integral para el manejo de la gota. Grupo GuipClinGot. Sociedad Española de Reumatología. 16/05/2013.
6. Smith EU, Diaz-Torne C, Perez-Ruiz F, March LM. Epidemiology of gout: an update. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(6):811-27.
7. Olivé A, Holgado A, Valls M. Enfermedad de Still del adulto. Still disease in the adult. Rev Esp Reumatol [Internet]. 2001 [citado el 22 de abril de 2018];28:32-7. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-enfermedad-still-del-adulto-15194>.
8. Holgado S, Valls M, Olivé A. Enfermedad de Still del adulto. Rev Esp Reumatol [Internet]. 2001 [citado el 22 de abril de 2018];28:32-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10648057>

9. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* Vol. 22, No. 5, pp. 773–792, 2008. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19028363>.
10. Calvo Penadés I. Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico. En: Calvo Penadés I, Camacho Lovillo M. *Protocolos de Reumatología de la AEP. Protoc diagn ter pediatr* [Internet]. 2014 [citado en mayo 2018];1:27-36. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/04_ajj_inicio_sistemico.pdf.
11. Alonso Ruiz A, Alperi López M, Álvaro-Gracia Álvaro JM, et al. *Manual SER de enfermedades reumáticas*. 6ª edición. En: Madrid: Editorial Elsevier; 2017 [citado en mayo 2018]. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/10/Manual-SER.pdf>.
12. Ficha técnica de canakinumab (Ilaris®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09564001/FT_09564001.html. Acceso: mayo 2018.
13. European Public Assessment Report of Canakinumab (Ilaris®): EMEA/H/C/001109. Disponible en: ema.europa.eu. Acceso: mayo 2018.
14. European Public Assessment Report of Canakinumab (Ilaris®): EMEA/H/C/001109/II/0021. Disponible en: ema.europa.eu. Acceso: mayo 2018.
15. European Public Assessment Report of Canakinumab (Ilaris®): EMEA/H/C/001109/X/0045/G. Disponible en: ema.europa.eu. Acceso: mayo 2018.
16. European Public Assessment Report of Canakinumab (Ilaris®): EMEA/H/C/001109/II/0010. Disponible en: ema.europa.eu. Acceso: mayo 2018.
17. European Public Assessment Report of Canakinumab (Ilaris®). Procedure No. EMEA/H/C/001109/II/0043. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001109/human_med_000826.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acceso: mayo 2018.
18. European Public Assessment Report of Canakinumab (Ilaris®). Procedure No. EMEA/H/C/001109/II/0026. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001109/WC500152041.pdf. Acceso: mayo 2018.
19. Terrari et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes Cryopyrin-associated periodic syndromes (cryopyrinopathies – CAPS). *Rev Bras Reumatol*. 2016; 56 (1): 44–51.
20. Nigrovic. Cryopyrin-associated periodic syndromes and related disorders. Literature review current through: Mar 2018. | This topic last updated: Jun 06, 2017. Disponible en: <https://www.uptodate.com>.
21. European Public Assessment Report of Tocilizumab (RoActemra®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/human_med_001042.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acceso: mayo 2018.
22. European Public Assessment Report of anakinra (Kineret®). EMEA/H/C/000363/X/0042. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000363/WC500156808.pdf. Acceso en: mayo 2018.
23. Pr Raffaele MANNA - Última actualización: Enero 2012. Fiebre Mediterránea Familiar orpha.net. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=342. Acceso: mayo 2018.
24. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:644-651.
25. İsmail Sari et al. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheum* 2014; 1: 21-33.
26. Terrier MTRA, Bernardo WM, Len CA et al. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes familiar Mediterranean fever. *Rev Bras Reumatol* 2016; 56: 37–43.
27. ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al Recommendations for the management of autoinflammatory diseases *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:1636-1644.
28. Lainka E, Neudorf U, Lohse P, Timmann C, Bielak M, Stojanov S, Huss K, von Kries R, Niehues T. Incidence and clinical features of hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS) and spectrum of mevalonate kinase (MVK) mutations in German children. *Rheumatol Int*. 2012 Oct; 32(10):3253-60.
29. Ravet N, Rouaghe S, Dode C, et al. Clinical significance of P46L and R92Q substitutions in the tumour necrosis factor superfamily 1A gene. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1158–62.
30. Ter Haar NM, Lachmann H, Ozen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis* 2013;72 (5):678–85.
31. Williamson LM, Hull D, Mehta R. Familial hibernian fever. *Q J Med* 1982;51:469–80.
32. McDermott EM, Smillie DM, Powell RJ, et al. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc* 1997;72:806–17.
33. Stojanov S, Dejaco C, Lohse P, et al. Clinical and functional characterisation of a novel TNFRSF1A c.605T>A/V173D cleavage site mutation associated with tumour necrosis factor receptor-associated periodic fever syndrome (TRAPS), cardiovascular complications and excellent response to etanercept. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1292–8.
34. Bulua AC, Mogul DB, Aksentijevich I, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* 2012;64:908–13.
35. Drewe E, McDermott EM, Powell PT, et al. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS): Clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology* 2003;42:235–9.
36. Drewe E, Powell RJ, McDermott EM. Comment on: Failure of anti-TNF therapy in TNF Receptor 1-Associated Periodic Syndrome (TRAPS). *Rheumatology* 2007;46:1865–6.
37. Lane T, Loeffler JM, Rowczenio DM, et al. AA amyloidosis complicating the hereditary periodic fever syndromes. *Arthritis Rheum* 2013;65:1116–21.
38. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;58:1516–20.
39. Quillinan N, Mannion G, Mohammad A, et al. Failure of sustained response to etanercept and refractoriness to anakinra in patients with T50M TNF-receptor-associated periodic syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1692–3.
40. Nuki IG, Doherty M, Richette P. Current management of gout: practical messages from 2016 EULAR guidelines. *POLISH ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE* 2017; 127 (4).



41. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64(10):1447–1461. doi: 10.1002/acr.21773.
42. Ghosh, Cho, Rawat, Simkin, Gardner. Treatment of acute gouty arthritis in complex hospitalized patients with Anakinra. *Arthritis Care & Research* Vol. 65, No. 8, August 2013, pp 1381–1384 DOI 10.1002/acr.21989.
43. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T, Sève P. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. *Therapeutics and Clinical Risk Management [Internet]*. 2015 [citado en mayo 2018];11:33-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4278737/>.
44. SERPE. Protocolos de Reumatología Pediátrica: Artritis Idiopática Juvenil. Asociación Española de Pediatría. Disponibles en: <https://www.reumaped.es/index.php/documentos/protocolos-reumatologia>.
45. Guerrero-Fernández J, Cartón-Sánchez A, Barreda-Bonis A, J Ménendez-Suso J, Ruíz-Domínguez J. Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría. Reumatología pediátrica. 6ª edición. En: Madrid: Editorial Panamericana; 2017; 1:2084-2085.
46. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371:998-1006.
47. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:2385-95.
48. Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, Behrens EM and Cron RQ. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:417-9.
49. Bruck N, Suttrop M, Kabus M, Heubner G, Gahr M and Pessler F. Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids. *J Clin Rheumatol*. 2011;17:23-7.
50. Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, Christensen R, Woo JM, Cohen N, Pope TD, Furst DE. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology (Oxford)*. Abril 2016 [citado en mayo 2018];55(4):669-79. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/55/4/669/2899445>.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

José Campos Esteban

Médico especialista en reumatología. Hospital U. Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid.

Concepción Payares Herrera

Médico especialista en farmacología clínica. IIS Puerta de Hierro-Segovia de Arana.

Aranzazu Sancho López

Médico especialista en farmacología clínica. IIS Puerta de Hierro-Segovia de Arana.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Reumatología, la Sociedad Española de Farmacología Clínica y la Asociación Española de Pediatría han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.