

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de anakinra (Kineret®) en enfermedad de Still

IPT, 45/2021. V1

Fecha de publicación: 8 de octubre de 2021[†]

La enfermedad de Still es una enfermedad reumática inflamatoria sistémica poco frecuente con una prevalencia estimada en torno a 1 caso por 100.000 habitantes (1). Engloba a la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) (en menores de 16 años) y a la enfermedad de Still del adulto (ESA).

Se caracteriza por cursar con fiebre en agujas, poliartritis y erupción maculopapular evanescente, muy frecuentemente además se asocian adenopatías, hepatoesplenomegalia, poliserositis, neutrofilia y elevación de marcadores séricos de inflamación, entre otras manifestaciones.

Independientemente de su edad de inicio, el curso de la enfermedad de Still es progresivo en aproximadamente el 60% de los pacientes, bien en forma de brotes recurrentes (10%) o con actividad persistente de la enfermedad (50%) y su pronóstico está ligado a la evolución de la 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 (2,3). El objetivo del tratamiento se centra en el control rápido de la inflamación activa y en la prevención de complicaciones derivadas tanto del curso de la enfermedad como del tratamiento farmacológico. En este sentido, el inicio precoz de un tratamiento adecuado es de vital importancia para prevenir el daño permanente y mejorar el curso de la enfermedad (4).

Clásicamente el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Still se ha basado en el uso de diferentes antiinflamatorios e inmunomoduladores; fundamentalmente antiinflamatorios no esteroideos (AINES), glucocorticoides y FARMES convencionales (metotrexato, principalmente).

Actualmente, el manejo inicial se fundamenta en la gravedad y la forma de presentación (predominio de síntomas sistémicos vs predominio de síntomas articulares). Los AINE por sí solos son eficaces para algunos pacientes y constituyen el primer escalón en las formas leves. Los glucocorticoides, junto con metotrexato en los casos con predominio de afectación articular, se emplean en los pacientes que no responden a AINE. Los glucocorticoides, a pesar de lograr en general un buen control de los síntomas sistémicos y de la afectación articular, en muchos casos requieren altas dosis y además se asocian a importante morbilidad con su uso crónico (5). Por otra parte el metotrexato en algunos pacientes no controla adecuadamente la inflamación sistémica y no logra evitar las complicaciones a menudo permanentemente incapacitantes de la enfermedad no remitente.

Como alternativa a los tratamientos clásicos surge la posibilidad de utilizar FARME biológicos dirigidos a dianas concretas de la cascada inflamatoria. Si bien la etiología de la Enfermedad de Still todavía no está completamente definida, la evidencia apunta al papel fundamental de la IL-1 e IL-6 en la patogénesis de la AIJS y la ESA, por lo que el bloqueo ha surgido como una estrategia terapéutica importante en la

enfermedad de Still. Así, el inhibidor de acción prolongada de IL-6 tocilizumab está aprobado para el tratamiento de AIJS, y el inhibidor de acción prolongada selectivo de IL-1 β canakinumab está aprobado para ambas ESA y AIJS. Recientemente ha sido aprobado en ESA y AIJS, el inhibidor de acción corta de IL-1 α e IL-1 β anakinra, que previamente estaba autorizado en la artritis reumatoide (AR) y en los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS). En las formas juveniles con manifestaciones de predominio articular (sin rasgos sistémicos) tienen indicación además los anti-TNF (etanercept, adalimumab, o abatacept) (6,7), sin embargo éstas quedan fuera del objeto de este informe.

En la elección del tratamiento, los pacientes con mayor actividad de la enfermedad van a requerir tratamiento con FARMES biológicos, tal y como se recoge en las recomendaciones de tratamiento emitidas por la Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) (DeWitt et al. 2012, Kimura et al. 2014) y el American College of Rheumatology (ACR) (Ringold et al. 2013).

ANAKINRA (KINERET®)

Anakinra está indicado en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de los 8 meses de edad con un peso corporal de 10 kg o superior para el tratamiento de la enfermedad de Still, incluida la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) y la enfermedad de Still del adulto (ESA), con manifestaciones sistémicas activas de actividad moderada a alta de la enfermedad, o en pacientes con actividad continuada de la enfermedad tras el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o glucocorticoides (8).

Anakinra se puede administrar en forma de monoterapia o en combinación con otros fármacos antiinflamatorios y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) tradicionales.

La posología recomendada para pacientes con un peso de 50 kg o superior es de 100 mg/día mediante inyección subcutánea. En niños y 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.

La respuesta al tratamiento se debe evaluar al cabo de 1 mes: en el caso de manifestaciones sistémicas persistentes se puede ajustar la dosis en niños o el médico responsable del tratamiento debe reconsiderar el tratamiento continuado con anakinra.

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 α (IL-1 α) como de la interleucina-1 β (IL-1 β) 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.

Eficacia

La aprobación de anakinra en su indicación en la enfermedad de Still se apoya en los resultados de tres pequeños estudios aleatorios, prospectivos y controlados y dos metanálisis de estudios publicados sobre el uso de anakinra en pacientes con AIJS y ESA. Además de una extensa revisión de la literatura, aportando evidencia procedente de estudios prospectivos y retrospectivos no controlados de su uso en la clínica habitual en pacientes con enfermedad de Still (9).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 19 de noviembre de 2019.

En total la evaluación se basa en 442 pacientes con enfermedad de Still (245 pediátricos y 197 adultos) (EPAR).

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS)

La evaluación de la eficacia de anakinra como tratamiento de la AIJS se ha basado principalmente en un estudio Fase II prospectivo, aleatorizado, doble-ciego, controlado por placebo (estudio ANAJIS, Quartier et al. 2011) y en un metanálisis de los datos publicados disponibles sobre la eficacia y la seguridad de anakinra en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (Meta-analysis SJIA). Adicionalmente, se tuvo en cuenta un estudio financiado por el titular de autorización de comercialización, prospectivo, aleatorizado, doble-ciego, controlado por placebo (estudio 990758 Ilowite, 2009) que incluía 86 pacientes con artritis juvenil idiopática, 15 de ellos con diagnóstico de AIJS, con esquemas diversos de tratamiento previo (tanto naive, como tratamiento previo con AINES, corticoides o metotrexato) cuyos datos de la fase inicial abierta, que evaluaba la respuesta tras un mes de tratamiento a anakinra 1mg/kg/día, fueron incluidos en el metanálisis. Estos estudios formaban parte del Plan de Investigación Pediátrico.

El estudio ANAJIS (Quartier et al. 2011) tenía como objetivo evaluar la eficacia de anakinra tras un mes de tratamiento en pacientes de entre 2 y 20 años con AIJS y con actividad sistémica a pesar de tratamiento con prednisona o prednisolona (>0,3mg/kg o 10mg/día). No se permitía el uso de FARMES ni otros inmunosupresores durante el estudio.

El estudio tenía una duración de 12 meses, con una fase inicial de un mes, doble ciega controlada con placebo, seguida de una fase abierta de 11 meses. En la primera fase los pacientes fueron asignados aleatoriamente a razón 1:1 a recibir placebo o anakinra a dosis de 2mg/kg/día, hasta un máximo de 100mg/día, por vía subcutánea durante un mes. En la fase abierta, todos los pacientes recibieron anakinra (2mg/kg/día hasta un máximo de 100mg/día por vía subcutánea) durante 11 meses, pudiendo ajustar la dosis de corticoides en cada visita.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que presentaban respuesta tras un mes de tratamiento. Para definir la respuesta se empleó una escala modificada basada en la escala American College of Rheumatology Pediatric (mACRpedi). Para ser respondedores los pacientes tenían que cumplir: (1) respuesta ACRpedi30; (2) ausencia de fiebre y (3) disminución del 50% o normalización de PCR y VSG. Las respuestas modificadas ACRpedi 50, 70 y 100, también fueron evaluadas a lo largo del estudio.

Resultados: Después de una fase ciega de 1 mes, 8 de los 12 pacientes en el grupo tratado con anakinra fueron respondedores en comparación con 1 de 12 en el grupo placebo (Tabla 1). En la fase abierta, 10 pacientes del grupo tratado con placebo cambiaron a tratamiento con anakinra, y 9 de ellos fueron respondedores tras un mes de tratamiento. 16 pacientes en total completaron los 11 meses de fase abierta, 7 de ellos mantenían respuesta en el duodécimo mes, 6 consiguieron interrumpir el tratamiento con corticoides y 5 presentaban enfermedad inactiva. Seis pacientes interrumpieron el tratamiento en la fase abierta: 2 debido a un evento adverso, 2 por falta de eficacia y 2 por un brote de enfermedad. La falta de respuesta sostenida en el tiempo se relacionó con el predominio de poliartritis frente a síntomas sistémicos al inicio del tratamiento y con el bajo peso corporal.

Tabla 1. Respuesta en el mes 1. (Quartier et al. 2011)

	Anakinra(n=12)	Placebo (n=12)	
Número de respondedores			p^a
mACRpedi 30	8 (67%)	1(8%)	0,003
mACRpedi50	7 (58%)	0	0,005
mACRpedi70	5 (42%)	0	0,038
mACRpedi100	0	0	1
Reducción media desde D1 a M1			p^b
PCR	71%	16%	0,001
VSG	64%	18%	0,002
NAJ	46%	18%	0,040
NLOM	36%	20%	0,148
CHAQ	37%	9%	0,236
PDAA	63%	20%	0,002
PaGA	36%	23%	0,544
PaAP	29%	21%	0,219
^a χ^2 Test; ^b Test de Mann-Whitney			
PCR, proteína C reactiva; VSG, Velocidad de sedimentación globular; NAJ, number of active joints; NLOM, number of joints with limitation of pasive motion; CHAQ, Childhood Health Assessment Questionnaire; PDAA, Physician's disease activity assessment; PaGA, Parent/patient's global assessmen ; PaAP Parent/patient's assessment of pain.			

Metanálisis de estudios en pacientes con AIJS: Se incluyeron 4 estudios para el análisis principal (estudios que utilizaron ACRpedi 30 como criterio de respuesta), y 5 estudios para el análisis según criterios de respuesta específicos del estudio (evaluación de la actividad de la enfermedad, dolor evaluado por el médico y el paciente/padre, normalización en pruebas de laboratorio y la necesidad de tratamiento concomitante para mantener la remisión clínica). Se incluyó un estudio adicional en el análisis de sensibilidad de ACRpedi 30. El resumen de las características básicas de los estudios incluidos en este metanálisis se puede encontrar en el EPAR de la EMA, tabla 15 (10).

Resultados: No se pudieron comparar las respuestas a largo plazo debido a las diferencias entre los esquemas de tratamiento en cada estudio. La mayoría de los estudios seleccionados sólo evaluaron las respuestas a corto plazo.

- *Estudios seleccionados para el análisis principal (ACRpedi 30 como criterio de respuesta):* Las tasas de respuesta a corto plazo oscilan entre el 55 % y el 92 %, y los intervalos de confianza al 95% de los 4 estudios se superponen. La tasa de respuesta estimada en el metanálisis es del 73 % (IC del 95 %: 61 %, 83 %).
- *Estudios seleccionados para el análisis usando criterios de respuesta específicos del estudio:* Las tasas de respuesta en los 5 estudios oscilan entre el 45 % y el 86 %. En el metanálisis, la tasa de respuesta específica del estudio estimada es del 63 % (IC del 95 %: 54 %, 71 %).

- *Estudio adicional de sensibilidad de ACrpedi30*: El tratamiento con anakinra resultó en la normalización de la temperatura corporal en 18 de 20 pacientes. Al año de seguimiento, 18 de 20 pacientes mostraron al menos una respuesta mACRpedi 70, y 17 de 20 pacientes alcanzaron una respuesta mACRpedi 90, así como enfermedad inactiva.

Enfermedad de Still del Adulto (ESA):

La eficacia del anakinra en la ESA se ha demostrado principalmente mediante un metanálisis de 8 estudios publicados (Hong et al, 2014) que incluía un estudio aleatorizado, abierto, y controlado con comparador activo (Nordstrom et al, 2012).

Nordstrom et al, 2012: tenía como objetivo principal estudiar la eficacia de anakinra versus FARME en la ESA. Se incluyó a 22 pacientes, todos ellos con enfermedad dependiente de corticoides.

El estudio se dividió en dos fases: una inicial aleatorizada abierta de 24 semanas y una segunda fase opcional, de extensión y abierta de 28 semanas adicionales hasta completar 52 semanas en total. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir anakinra a dosis de 100mg/día (n=12) o un FARME (mayoritariamente metotrexate) (n=10) durante 24 semanas. En caso de ausencia de mejoría en las primeras 24 semanas se permitía entrar en la fase abierta para cambiar de tratamiento o realizar tratamiento combinado con el fármaco comparador durante 28 semanas.

La variable principal de eficacia fue la remisión completa a las 8 semanas basada en los siguientes criterios específicos: 1) ausencia de fiebre (T^ocorporal <37°C sin tratamiento con AINES 24h antes de la medida), 2) normalización de PCR, ferritina y del recuento de articulaciones inflamadas y sensibles. Otras variables de eficacia evaluadas fueron: el cuestionario de discapacidad HAQ, así como evaluaciones de calidad de vida. La eficacia fue evaluada en las semanas 8, 12 y 24.

Resultados: En la octava semana, 7 de los 12 pacientes con anakinra presentaron remisión frente a 5 de 10 en tratamiento con FARME. En la semana 24, 6 de 12 pacientes con anakinra presentaban remisión frente a 2 de 10 pacientes con FARME. El grupo de pacientes con anakinra presentó mejores resultados en el Medical Outcomes Study Short-Form 36. En ambos grupos la PCR se había normalizado y la dosis de corticoides había podido reducirse en la semana 24. Durante la fase de extensión abierta, el cambio o el tratamiento complementario con el fármaco comparador se permitió si no había habido mejoría en 24 semanas. 17 pacientes completaron esta fase, 7 de 14 pacientes en tratamiento con anakinra y 2 de 3 con FARME estaban en remisión en la semana 52. (Tabla 2.)

Tabla 2. Evaluación de eficacia. Nordstrom et al, 2012

Fase aleatorizada abierta de 24 semanas.		
	Anakinra (n=12)	FARME (n=10)
	Número de pacientes en remisión	
Semana 8	7 (58,3%)	5 (50%)
Semana 24	6 (50%)	2 (20%)
Fase de extensión abierta de 28 semanas		
	Anakinra (n=14)	FARME (n=3)
	Número de pacientes en remisión	
Semana 52	7 (50%)	2 (66,6%)

Metanálisis Hong et al, 2014: Se seleccionaron 8 estudios, comprendiendo un total de 134 pacientes con ESA tratados con anakinra. Todos los estudios se publicaron entre 2010 y 2014, y la dosis de anakinra fue de 100 mg/día. El tamaño de la muestra de cada estudio osciló entre 6 y 28 pacientes tratados. La duración media de enfermedad antes de la inclusión en cada estudio varía entre los 3,5 meses y los 9,4 años, encontrándose la mayoría entorno a los 10 meses. Las medias de edad de los pacientes incluidos en los estudios se encuentran en 38 años (con edades comprendidas entre los 18 y los 73 años). La duración media de los estudios fue de 20 meses. El resumen de las características básicas de los estudios incluidos en el metanálisis se puede encontrar en el EPAR de la EMA, tabla 16(10).

Resultados: Los 8 estudios incluidos investigaron el efecto de anakinra en la respuesta de ESA. Todos reportaron la tasa de respuesta, 5 de ellos reportaron además específicamente la tasa de respuesta completa.

Tasa de remisión/respuesta: para su cálculo se utilizó el número de pacientes con respuesta completa o parcial en el último seguimiento en el grupo de anakinra, y el número total de pacientes que recibieron anakinra.

Tasa de remisión completa/respuesta completa: para su cálculo, se utilizó el número de pacientes con respuesta completa en el último seguimiento en el grupo de anakinra y el número total de pacientes que recibieron anakinra.

Las tasas de respuesta varían entre el 50% y el 100% entre los estudios. La tasa de respuesta más alta se vio en el estudio realizado por Iliou et al, en el que todos los pacientes tratados con anakinra obtuvieron respuesta. La tasa de respuesta estimada en el metanálisis es del 81,7% (IC del 95%: 69,5%, 89,7%). La tasa de remisión completa se estimó en 5 estudios, resultando en un 66, 8% (IC del 95%: 59,9% a 75,3%) con valores entre el 57% y el 84%. La tasa de remisión completa más alta fue reportada por Laskari et al, que encontró una respuesta completa para todos los síntomas relacionados con la enfermedad (clínicos y de laboratorio), en un plazo medio de 3 meses, en el 80% de los pacientes. Se pueden encontrar los detalles de los resultados del metanálisis en relación con la tasa de respuesta en el EPAR de la EMA (Figuras 11 y 12) (9).

Enfermedad de Still: Revisión de la literatura

Además de los estudios anteriormente expuestos, la evaluación de la eficacia se ha basado una extensa revisión de la literatura, que ha identificado un número sustancial de publicaciones que suman más de 400 pacientes con la enfermedad de Still. A continuación se expone un resumen de los resultados de eficacia observados globalmente:

- *Tasa de respuesta*: En los pacientes con AIJS el porcentaje de respondedores se encontraba entre el 55 y el 100%, siendo superior al 75% en la mayoría de los estudios. La tasa de respuesta completa variaba entre el 30% y el 86%, encontrándose por encima del 70% en la mitad de los estudios (39 pacientes RC>70%, 57 pacientes <70%). En cuanto a los pacientes con ESA, en los estudios el porcentaje de respondedores se halla entre el 73 y el 100%, siendo superior al 80% en la mitad de ellos (56 pacientes >70%, 57 pacientes ≤70%). La tasa de remisión completa en estos pacientes se encuentra entre el 50% y el 100%, encontrándose por encima del 70% en la mayoría de los estudios. (Tabla 3).

Tabla 3. Tasa de respuesta en pacientes tratados con anakinra

Estudio	N	R% (N)	RC% (n)	RP% (n)
Pacientes con AIJS (N=197)				
<i>Quartier et al. 2011</i>	12	67% (8)	NR	NR
<i>Vastert et al. 2014</i>	20 ^a	80% (16)	NR	NR
<i>Gattorno et al. 2008</i>	22 ^b	77% (17)	45% (10)	32% (7)
<i>Lequerre et al. 2008</i>	20	55% (11)	30% (6)	23% (5)
<i>Pascual et al. 2005</i>	9	100% (9)	78% (7)	22% (2)
<i>Nigrovic et al. 2011</i>	46	98% (45)	59% (27)	2% (1)
<i>Pardeo et al. 2015</i>	25	NR	56% (14)	NR
<i>Marvillet et al. 2011</i>	22	NR	73% (16)	NR
<i>Irigoyen et al. 2006</i>	14	NR	71% (10)	NR
<i>Ohlsson et al. 2008</i>	7	86% (6)	86% (6)	14% (1)
Pacientes con ESA (N=156)				
<i>Nordstrom et al. 2012</i>	12	NR	50% (6)	NR
<i>Laskari et al. 2011</i>	25	96%(24)	84%(21)	12%(3)
<i>Lequerre et al. 2008</i>	15	73%(11)	60%(9)	13%(2)
<i>Naumann et al. 2010</i>	8	100%(8)	100%(8)	0
<i>Giampietro et al. 2013</i>	28	86%(24)	54%(15)	32%(9)
<i>Cavalli et al. 2015</i>	20	80%(16)	70%(14)	10%(2)
<i>Giampietro et al. 2010</i>	19	89,5%(17)	68,4%(13)	21,1%(4)
<i>Dall'Ara et al. 2016</i>	13	NR	92%(12)	NR
<i>Iliou et al. 2013</i>	10	100%(10)	100%(10)	0
<i>Gerfaud-valentin et al. 2014</i>	6	NR	83%(5)	NR
R, respondedores; RC respondedores completos; RP, respondedores parciales. NR, no reportado. ^a los que no alcanzaban ACRpedi70 se han contabilizado como no respondedores, (estudio de sensibilidad de ACRpedi30). ^b Un paciente no pudo clasificarse en términos de respuesta.				

- **Signos y síntomas sistémicos:** En los pacientes pediátricos (AIJS) se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el control de los síntomas sistémicos entre los pacientes que recibieron anakinra durante un mes frente a placebo (67% vs 8%, p=0,003). En los pacientes adultos (ESA), la normalización de los síntomas sistémicos y de marcadores séricos de inflamación tras tratamiento con anakinra se normalizó entre el 54% y el 100% de los pacientes. La desaparición de la fiebre y el rash se alcanzó en

cuestión de días y la normalización de los marcadores de inflamación en cuestión de semanas de tratamiento. En los estudios que compararon el efecto de anakinra frente a FARME sobre los signos y síntomas de la actividad sistémica, se observó una superioridad numérica de anakinra (remisión del 50% vs 30%), aunque no se describieron estos signos ni síntomas.

- **Artritis:** Para los pacientes con AIJS, los efectos beneficiosos de anakinra en los componentes de la artritis de la puntuación de ACR se notificaron específicamente en cuatro estudios. En el estudio patrocinado por el TAC (estudio 990758 Ilowite, 2009), el efecto sobre la artritis no se especificó, sin embargo, 11 de 15 pacientes (73 %) fueron respondedores ACRpedi30 en la semana 12. En los pacientes adultos se observó una notable mejoría en el recuento de articulaciones sensibles e inflamadas. Algunos estudios han sugerido que los pacientes con una respuesta más pobre a anakinra tenían más probabilidad de presentar predominio de síntomas articulares.

- **Disminución de la dosis de glucocorticoides:** En los estudios pediátricos (AIJS), el 28% interrumpió por completo el tratamiento con glucocorticoides y en la mayoría de los pacientes se consiguió reducir la dosis de glucocorticoides al final del estudio. En cuanto a los adultos (ESA), el 37% interrumpió por completo el tratamiento con glucocorticoides y la dosis media y mediana de corticoides se redujo de forma importante.

- **Tratamiento precoz con anakinra:** El tratamiento temprano ha sido descrito en pacientes pediátricos en el estudio de cohortes observacional prospectivo, no controlado, por Vastert et al. 2014. Incluyó 20 pacientes con AIJS de diagnóstico reciente. Anakinra se utilizó como terapia tras falta de respuesta a los AINE, pero antes del uso de FARME, glucocorticoides sistémicos u otros agentes biológicos. El tratamiento con anakinra dio lugar a la normalización de la temperatura corporal en 18 de 20 pacientes. Al año de seguimiento, 18 de 20 pacientes mostraron al menos una respuesta mACRpedi 70, y 17 de 20 pacientes alcanzaron una respuesta mACRpedi 90. Además, este efecto ha sido descrito en los estudios retrospectivos no controlados de Nigrovic et al. 2011, Pardeo et al. 2015, y Marvillet et al. 2011. Por otra parte el efecto del uso precoz de anakinra en AIJS ha sido evaluado en un estudio reciente prospectivo no controlado, no incluido en el EPAR (Ter Haar et al. 2019) (8). Cuarenta y dos pacientes, incluidos 12 que no tenían artritis al inicio de la enfermedad, fueron seguidos durante una mediana de 5,8 años. El tiempo medio para alcanzar la enfermedad inactiva fue de 33 días. Al año, el 76% presentaba remisión completa y el 52% presentaba remisión completa sin necesidad de tratamiento farmacológico. Se encontró una alta asociación entre inactividad de la enfermedad al año de tratamiento y, tanto haber presentado valores altos de neutrófilos en sangre al inicio, como haber tenido respuesta completa después de 1 mes de anakinra. Después de 5 años de seguimiento, 96% de los pacientes incluidos presentaban enfermedad inactiva, y el 75% presentaba enfermedad inactiva sin necesidad de tratamiento farmacológico. Se informó daño articular o extraarticular en <5%, y solo el 33% de los y solo el 33% de los pacientes recibieron glucocorticoides. Tratamiento con rIL-1Ra fue igualmente efectivo en pacientes con AIJ sistémico sin artritis al inicio de la enfermedad.

- **Mantenimiento de respuesta:** Los estudios realizados en pacientes adultos (ESA) con seguimiento de 6 años y estudios en pacientes pediátricos (AIJS) con un seguimiento de hasta 3 años mostraron un efecto mantenido. Como se comentó previamente, la eficacia a largo plazo de anakinra no se confirmó durante la fase de continuación abierta durante 12 meses en el estudio Quartier et al. 2011, y se relacionó con el predominio de poliartritis frente a síntomas sistémicos al inicio del tratamiento y con el bajo peso

corporal. No hay datos que sugieran la necesidad de aumentar la dosis con el tiempo secundariamente o al desarrollo de la tolerancia.

Seguridad

A pesar de no tener la indicación previamente, el uso de anakinra para enfermedad de Still está ampliamente documentado en la literatura. El perfil de seguridad observado en pacientes con enfermedad de Still (tanto ESA como AIJS) coincide en general con el descrito anteriormente en otras poblaciones e indicaciones (CAPS o AR), a excepción del síndrome de activación macrófago (SAM).

Se han descrito como muy frecuentes ($\geq 1/10$) las reacciones en el lugar de la inyección, las cefaleas, y el aumento de los niveles sanguíneos de colesterol; frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) las infecciones graves, la trombopenia y neutropenia; poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) las reacciones alérgicas (anafilácticas, angioedema, urticaria y prurito), el aumento de las enzimas hepáticas y la erupción cutánea (9).

La mayoría de los eventos adversos fueron leves a moderados. Los eventos graves más frecuentes fueron las infecciones.

En los estudios publicados sobre enfermedad de Still de inicio pediátrico (n=273), se reportaron 33 (12%) eventos adversos graves, siendo los más frecuentes el SAM y las infecciones graves. En los estudios publicados sobre enfermedad de Still del adulto (n=211), se registraron 4 (0,2%) eventos adversos graves, de nuevo las infecciones graves y SAM los más frecuentes (10).

Entre los eventos adversos de especial interés se consideran: las reacciones en el sitio de la inyección, inmunogenicidad, infecciones graves, neutropenia, reacciones alérgicas, trastornos hepáticos e interacciones con anti TNF.

Reacciones en el sitio de inyección (RSI): Fue el evento adverso más frecuente, sobre todo en la población pediátrica, la mayoría de los eventos fueron leves o moderada y muy pocos pacientes discontinuaron el tratamiento por RSI. En la ficha técnica se recomiendan medidas preventivas y de tratamiento.

Inmunogenicidad: Se ha detectado anticuerpos neutralizantes anti-anakinra en las distintas indicaciones de anakinra. En los estudios 990758/990779, el 6% de 86 pacientes pediátricos con AIJ, entre los que no se encontraba ninguno de los 15 pacientes con subtipo AIJS, dieron un resultado positivo, al menos en una ocasión, en el test de detección de anticuerpos neutralizantes anti-anakinra. La aparición de anticuerpos fue generalmente transitoria y no se asoció con ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética, la eficacia o la seguridad.

Entre los riesgos potenciales relevantes se incluyen los tumores malignos, el síndrome de activación macrófago (SAM) y los errores en la medicación.

Síndrome de Activación Macrófago (SAM): Es un conocido trastorno potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con enfermedades reumáticas, incluyendo la enfermedad de Still. Se desconoce la razón por la diferencia en la frecuencia de SAM en niños (74%) y adultos (38%). No se ha establecido una relación causal entre anakinra y SAM. De hecho, anakinra, con o sin terapia inmunosupresora adicional, se ha utilizado para el tratamiento del SAM, con buenos resultados (Minoia et al. 2014, Miettunen et al. 2011). También en pacientes en tratamiento con anakinra en el momento de desarrollar el SAM, un aumento de la dosis de anakinra puede ayudar a aliviar el SAM, como se describe por ej. Nigrovic y col. 2011. 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.

DISCUSIÓN

La aprobación de anakinra en su indicación en la enfermedad de Still se apoya en los resultados de tres pequeños estudios aleatorios, prospectivos y controlados y dos metanálisis de estudios publicados sobre el uso de anakinra en pacientes con AIJS y ESA. De forma complementaria, se ha realizado una extensa revisión de la literatura, aportando evidencia procedente de estudios prospectivos y retrospectivos no controlados de su uso en la enfermedad de Still en práctica clínica.

La mayoría de los sujetos incluidos en los estudios eran pacientes con actividad de la enfermedad de moderada a alta, o con actividad persistente a pesar de tratamiento con AINES o glucocorticoides. Por lo tanto, la indicación se limitó a reflejar las pruebas disponibles de eficacia.

La evidencia disponible apoya la eficacia de anakinra en AIJS y en ESA. Con tasa de respuesta ACRpedi 30 a corto plazo (3 meses) en los estudios pediátricos (AIJS) del 73%, y en los estudios de adultos en el último seguimiento una tasa de remisión del 82% y una tasa de remisión completa del 67%. Tanto en pacientes pediátricos como adultos, una gran proporción de los pacientes tratados con anakinra mejoró notablemente y se logró una remisión completa en muchos pacientes.

Los resultados de eficacia fueron consistentes en todos los estudios comparados.

Los datos apuntan a una respuesta clínica mantenida en el tiempo, aunque en un estudio en AIJS esta respuesta se debilitó con el paso del tiempo y los autores lo relacionaron con una afectación predominantemente articular, de forma similar a como se ha reportado con canakinumab, además de una posible infradosificación de los pacientes con peso bajo. En este sentido los datos de farmacocinética indican que niños de bajo peso podrían beneficiarse de una dosis más alta (es decir, > 2 mg/kg/día). En la posología propuesta, se recomienda el aumento de la dosis de hasta 4 mg/kg/día en caso de respuesta inadecuada en estos pacientes.

Los datos sugieren un beneficio del inicio precoz de anakinra en pacientes pediátricos (AIJS), con reducción del riesgo de desarrollo de artritis crónica. Sin embargo, dado que los datos son limitados, este uso en primera línea se ha limitado a los pacientes con actividad moderada a grave.

El efecto en otras medidas de eficacia, incluidos los signos sistémicos y la artritis, también fue positivo, aunque los datos fueron limitados y se notificaron de manera inconsistente en los estudios publicados.

Se demostró un efecto de disminución de la dosis de glucocorticoides necesaria en todos los estudios, aunque el uso, la interrupción y reducción de glucocorticoides se notificaron de manera inconsistente entre los estudios. Muchos pacientes pudieron detener completamente los glucocorticoides, el 28% de los pacientes pediátricos y el 37% de los pacientes adultos en los que se ha reportado, lo que es claramente beneficioso debido a los efectos secundarios bien conocidos, especialmente en el tratamiento crónico y a largo plazo.

En lo concerniente al perfil de seguridad de anakinra, 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. Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones en el sitio de la inyección e infecciones respiratorias. Un riesgo de especial interés en esta indicación es el SAM. No se ha asociado causalidad entre SAM y anakinra.

En resumen, el perfil observado en esta indicación coincide con el descrito para anakinra en otras poblaciones e indicaciones a excepción de SAM. Además, coincide con el descrito en otros FARME

biológicos en general. Como en el caso de otros biológicos, el tratamiento con anakinra 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 (9).

La falta de datos comparativos directos entre anakinra y otros FARME biológicos, supone una limitación para poder caracterizar su eficacia relativa. Sin embargo, en los pacientes con manifestaciones sistémicas activas de actividad moderada a alta de la enfermedad, anakinra es el único FAME biológico que cuenta con indicación aprobada en primera línea, pues es el único que ha presentado evidencia en estos pacientes (9).

Tanto tocilizumab (en AIJS a partir de 1 año de edad) como canakinumab (en ESA y AIJS a partir de 2 años) y anakinra (en ESA y AIJS a partir de 8 meses y >10kg) están aprobados en una segunda línea de tratamiento, cuando los pacientes presentan actividad de la enfermedad a pesar de tratamiento con AINES o glucocorticoides (11,12). En estos pacientes con falta de respuesta al tratamiento convencional, el metotrexato ha presentado peores resultados de eficacia en los estudios comparativos con anakinra, especialmente en el control de síntomas sistémico y se cree que es debido al papel primordial de la IL-1 (y la IL-6) en las manifestaciones sistémicas de la enfermedad de Still. En estas formas de predominio sistémico que no han respondido a AINES o glucocorticoides, los inhibidores de IL-1 e IL-6 han demostrado altas tasas de respuesta, y no existen comparaciones entre anakinra y canakinumab -en ESA- o anakinra, canakinumab y tocilizumab -en AIJS- que permitan establecer diferencias clínicamente relevantes en cuanto a eficacia y seguridad entre ellos 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 AINES 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 (6,7).

CONCLUSIÓN

Anakinra ha mostrado beneficios clínicamente relevantes frente a placebo y FARMES convencionales en el control de la sintomatología, actividad inflamatoria, discapacidad, disminución de terapia concomitante con corticoides en la Enfermedad de Still, tanto en pacientes con ESA como en las formas juveniles (AIJS), en pacientes naïve, y en refractarios a tratamiento previo con AINES y corticoides sistémicos. Sin embargo en los pacientes con formas más leves y con sintomatología predominantemente articular el beneficio observado está en línea con el descrito para FARMES no biológicos. Los datos de mantenimiento del efecto sugieren que éste se mantiene a largo plazo.

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 monitorización clínica.

En base a la evidencia existente, anakinra constituye una alternativa más de tratamiento (junto con tocilizumab y canakinumab), en función a la gravedad y a la forma de presentación de la enfermedad:

En los pacientes con Enfermedad de Still con predominio de síntomas sistémicos con actividad continuada 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 anakinra (en línea con tocilizumab y canakinumab) como una línea posterior en aquellos pacientes con respuesta insuficiente.

Anakinra puede considerarse como primera línea de tratamiento en formas graves e incapacitantes de la Enfermedad de Still.

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 Enfermedad de Still en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de los 8 meses de edad con un peso corporal de 10 kg o superior para el tratamiento de la enfermedad de Still, incluida la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) y la enfermedad de Still de inicio en el adulto (ESIA), con manifestaciones sistémicas activas de actividad moderada a alta de la enfermedad, o en pacientes con actividad continuada de la enfermedad tras el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o glucocorticoides.

Kineret se puede administrar en forma de monoterapia o en combinación con otros fármacos antiinflamatorios y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

La elección entre KINERET® y las alternativas existentes, deberá basarse en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. 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>
2. Holgado S, Olivé A, Casado E, Tena X. Adult onset Still's disease [corrected]. J Rheumatol. 2000 Jan;27(1):279-80. PubMed PMID: 10648057.
3. Fautrel B. Adult-onset Still disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008 Oct;22(5):773-92. doi: 10.1016/j.berh.2008.08.006. Review. PubMed PMID: 19028363.
4. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019 Jun;71(6):717-734. doi: 10.1002/acr.23870. Epub 2019 Apr 25. PubMed PMID: 31021516; PubMed Central PMCID: PMC6561125.
5. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. Arthritis

Rheum. 2013 Oct;65(10):2499-512. doi: 10.1002/art.38092. PubMed PMID: 24092554; PubMed Central PMCID: PMC5408575.

6. 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 pediátr [Internet]. 2014 [citado en mayo 2018];1:27-36. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/04_ajj_inicio_sis_temico.pdf

7. 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>

8. Ficha técnica de anakinra (Kineret®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/102203006/FT_102203006.html. Acceso: Julio 2019.

9. European public assessment report (EPAR) Kineret <http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kineret>

10. Ter Haar NM, van Dijkhuizen EHP, Swart JF, van Royen-Kerkhof A, El Idrissi A, et al. Treatment to Target Using Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist as First-Line Monotherapy in New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Five-Year Follow-Up Study. Arthritis Rheumatol. 2019 Jul;71(7):1163-1173. doi: 10.1002/art.40865. PubMed PMID: 30848528;

11. European public assessment report (EPAR) Ilaris. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ilaris>

12. European public assessment report (EPAR) Roactemra. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra>

ABREVIATURAS

Listadas por orden alfabético

ACRpedi: Escala American College of Rheumatology Pediatric; **AIJS**: Artritis Idiopática Juvenil Sistémica; **AINES**: Antiinflamatorios No Esteroideos; **Anti-TNF**: Inhibidores Del Factor De Necrosis Tumoral; **AR**: Artritis Reumatoide; **CAPS**: Síndromes Periódicos Asociados A La Criopirina; **CHAQ**: Childhood Health Assessment Questionnaire; **EMA**: European Medicines Agency; **EPAR**: European Public Assessment Report; **ESA**: Enfermedad De Still Del Adulto; **FARMEs** : Fármacos Antirreumáticos Modificadores De La Enfermedad; **IL-1** : Interleucina 1; **IL-6**: Interleucina 6; **IL-1β**: Interleucina 1β; **IL-1α**: Interleucina 1α; **IL-1RI**: Receptor De Interleucina-1, Tipo I; **mACRpedi**: Escala Modificada Basada En La Escala American College Of Rheumatology Pediatric; **ACRpedi**: **NAJ**: Number Of Active Joints; **NLOM**: Number Of Joints With Limitation Of Passive Motion; **NR**: No Reportado; **PaAP**: Parent/Patient's Assessment Of Pain; ; **PaGA**: Parent/Patient's Global Assessment; **PCR**: Proteína C Reactiva; **PDAA**: Physician's Disease Activity Assessment; **R**: Respondedores; **RC**: Respondedores Completos; **RP**: Respondedores Parciales; **RSI**: Reacciones en el sitio de inyección; **SAM**: Síndrome de Activación Macrofágica; **TAC**: Titular De Autorización De Comercialización; **VSG**: Velocidad De Sedimentación Globular;

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de La Rioja

Laura Javaloyes Garachana. Médico residente en Farmacología Clínica. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Paola Agueda Camargo Mamani. Médico especialista en Farmacología Clínica. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Reumatología y la Asociación Española de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.