



(19119) ILARIS, Novartis Pharma Schweiz AG

Befristete Änderung der Limitierung von ILARIS per 1. Dezember 2020

Indikation: Hereditäres periodisches Fiebersyndrom (HPF)

1 Zulassung Swissmedic

ILARIS wurde von Swissmedic mit folgender Indikation zugelassen:

„ILARIS (Canakinumab) ist ein Interleukin-1-Betablocker, der zur Behandlung der folgenden autoinflammatorischen periodischen Fiebersyndrome indiziert ist:

Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS)

ILARIS ist bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren zur Behandlung von Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen (CAPS) indiziert, einschliesslich:

- familiäres kälteautoinflammatorisches Syndrom (FCAS)/familiäre Kälteurtikaria (FCU),
- Muckle-Wells-Syndrom (MWS),
- multisystemische entzündliche Erkrankung mit Beginn im Neugeborenenalter (NOMID)/chronisch infantiles neuro-dermo-artikuläres Syndrom (CINCA).

Die Hauptstudie wurde bei Patienten mit MWS durchgeführt (s. «Eigenschaften/Wirkungen»), die Erfahrungen bei FCAS/FCU und NOMID/CINCA vor allem bei Kindern sind noch sehr gering. In der Regel sollte die Diagnose durch Gen-Mutations-Tests (NLRP3/CIAS1) bestätigt sein, die klinische Erfahrung mit ILARIS bei Patienten ohne bestätigte NLRP3/CIAS1 Genmutation ist limitiert. Die Behandlung sollte nur von Spezialisten mit Erfahrung in klinischer Behandlung von CAPS durchgeführt werden.

Die Patienten sind in einem für ILARIS vorgesehenen CAPS-Register aufzunehmen.

Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)

ILARIS ist zur Behandlung von Patienten mit dem Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziierten periodischen Syndrom (TRAPS) indiziert.

Hyperimmunglobulin-D-Syndrom (HIDS) / Mevalonatkinasedefizienz (MKD)

ILARIS ist zur Behandlung von Patienten mit dem Hyperimmunglobulin-D-Syndrom (HIDS)/Mevalonatkinasedefizienz (MKD) indiziert.

Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)

ILARIS ist für die Behandlung von Patienten mit dem Familiären Mittelmeerfieber (FMF) indiziert, bei welchen eine herkömmliche Therapie kontraindiziert ist, nicht vertragen wird oder kein adäquates Ansprechen trotz Verabreichung der höchstverträglichen Dosis erreicht wird. (s. «Eigenschaften/Wirkungen, klinische Wirksamkeit»).

ILARIS ist ebenfalls indiziert zur Behandlung von:

Systemische juvenile idiopathische Arthritis (SJIA)

ILARIS ist zur Behandlung von aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren indiziert, die auf vorangehende Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAIDs) und systemischen Kortikosteroiden unzureichend angesprochen haben. ILARIS kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht werden."

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Canakinumab ist ein monoklonaler humaner anti-human Interleukin-1beta (IL-1beta) Antikörper vom Isotyp IgG1/kappa. Canakinumab bindet mit hoher Affinität und spezifisch an humanes IL-1beta und neutralisiert dessen biologische Aktivität durch Blockierung seiner Interaktion mit IL-1-Rezeptoren. Dadurch werden die IL-1beta-induzierte Genaktivierung und die Produktion von Entzündungsmediatoren wie Interleukin-6 oder Cyclooxygenase-2 verhindert.

Studie CACZ 885D 2203

Gattorno M. et al. Canakinumab treatment for patients with active re-current or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study Ann Rheum Dis 2016

Es wurden 20 Patienten aufgenommen, von denen 18 (90 %) die Studie abschlossen. Die Patienten erhielten 150 mg Canakinumab (2 mg/kg bei Patienten \leq 40 kg) s.c. alle 4 Wochen. Bei Non-Respondern an Tag 8 kam eine Dosiserhöhung auf 300 mg (4 mg/kg bei Patienten \leq 40 kg) in Frage.

Der primäre Endpunkt der Studie, vollständigem oder fast vollständigem Ansprechen an Tag 15, wurde erreicht. An Tag 15 hatten 19 von 20 Patienten (95 % KI: 75.1 % bis 99.9 %) ein vollständiges bzw. fast vollständiges Ansprechen erreicht.

An Tag 8 hatten 16 Patienten (80 %) ein vollständiges Ansprechen erzielt, und bei 18 Patienten (90 %) war eine vollständige klinische Remission eingetreten, obwohl noch kein serologisches Ansprechen vorlag. Alle Patienten bis auf einen blieben während der 4-monatigen Behandlung in klinischer Remission. Die mediane Dauer des Zeitraums bis zur klinischen Remission betrug 4 Tage (95 % KI: 3 bis 8 Tage).

Die Werte für die Entzündungsbiomarker C-reaktives Protein (CRP) und Serum-Amyloid A (SAA) gingen nach Einleitung der Behandlung mit Canakinumab rasch zurück und blieben bis zum Studienende im Normbereich. Die Medianwerte für CRP und SAA in der Studienkohorte gingen bis Tag 15 auf \leq 10 mg/l zurück und blieben während der Behandlungsphase und während der Langzeitbehandlungsphase im Normbereich.

Bei allen 20 Patienten kam es während der Behandlungspause zu einem Rezidiv (11 mit leichten Symptomen, 7 mit mittelstarken Symptomen und 2 mit starken Symptomen). Den Kaplan-Meier-Schätzungen zufolge betrug die mediane Dauer des Zeitraums bis zum Auftreten eines Rezidivs nach der letzten Dosis 91.5 Tage (95 % KI: 65 bis 117 Tage). Zwei Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Canakinumab nach Eintreten des Rezidivs hatten alle Patienten wieder den Grad des Ansprechens erreicht, der bereits vor der Behandlungspause vorgelegen hatte.

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL): Die Scores aller Domänen des Fragebogens SF-36 erhöhten sich zwischen Studienbeginn und Tag 15 (n=14), wobei die Mittelwerte der Domänen zur körperlichen Funktion und Vitalität bei $>$ 50 (Durchschnittswert der Allgemeinbevölkerung) lagen. Am Ende der Behandlungsphase an Tag 113 (n=15) lagen die Scores aller Domänen bei $>$ 50, ausgenommen in der Domäne in Bezug auf die allgemeine Gesundheit und die emotionale Rollenfunktion. Bei den fünf pädiatrischen Patienten, die den Fragebogen CHQ-PF50 beantworteten, hatten die mittleren Scores für körperliche Gesundheit und psychosoziale Aspekte zum Studienbeginn 35.4 bzw. 52.7 betragen. Bis Tag 15 waren Verbesserungen der mittleren Scores für die körperliche Gesundheit auf $>$ 40 festzustellen, die bis zum Behandlungsende und bis zum Ende der Nachbeobachtungsvisiten erhalten blieben. Die mittleren Scores für psychosoziale Aspekte lagen während der gesamten Studie bei $>$ 50, ausser an den Tagen 365 und 617, an denen sie 46.6 bzw. 47.2 betragen.

Studie 2

Vollständiger klinischer Studienbericht: An open-label, multicenter, efficacy and safety pilot study of 6-month canakinumab treatment with up to 6-month follow-up and 24-month long-term treatment in patients with active Hyper-IgD Syndrome (HIDS)

Es handelt sich um eine unverblindete multizentrische Phase-II-Studie mit 3 Phasen: 6-monatige Behandlungsphase, 6-monatige Nachbeobachtungsphase ohne Behandlung und 2-jährige Langzeitbehandlungsphase bei Patienten mit HIDS. Es wurden 9 Patienten aufgenommen, die alle die Studie abschlossen.

Die Patienten erhielten 300 mg Canakinumab (4 mg/kg bei Patienten \leq 40 kg) s.c. alle 6 Wochen. Patienten, bei denen zwischen Studienbeginn und Woche 4 ein neuer HIDS-Schub auftrat, erhielten eine zusätzliche Dosis von 150 mg (2 mg/kg bei Patienten \leq 40 kg) zum Zeitpunkt des Auftretens des Schubs sowie danach ab Woche 6 alle 6 Wochen 450 mg (6 mg/kg bei Patienten \leq 40 kg).

Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, d.h. die Wirksamkeit von Canakinumab hinsichtlich der Reduzierung der medianen Anzahl an Schüben von 5 (3–12) während der 6-monatigen historischen Kontrollphase auf 0 (0–2) während der 6-monatigen Behandlung wurde aufgezeigt.

Von den 9 Patienten, die bis zum Ende der Behandlungspause an der Studie teilnahmen, **entwickelten** 2 mindestens einen **Schub** in der Behandlungsphase, 7 mindestens einen Schub während der Behandlungspause und 4 mindestens einen Schub im ersten Jahr der Langzeitbehandlung. Im zweiten Jahr der Langzeitbehandlung entwickelten 2 von 8 Patienten mindestens einen Schub.

Die **Schubintensität** verringerte sich im Lauf der Zeit. Sie war bei Studienbeginn leicht bis mittelstark und blieb während der 6-monatigen Behandlungspause auf diesem Niveau. Während der 12-monatigen Langzeitbehandlung waren nur noch leichte oder minimale **Anzeichen und Symptome** und im zweiten Jahr der Langzeitbehandlung leichte oder gar keine Anzeichen und Symptome vorhanden.

Die 4 wichtigsten Anzeichen und Symptome des HIDS (Fieber, Lymphadenopathie, aphthöse Ulzerationen und Abdominalschmerzen) waren in den meisten Fällen bei Studienbeginn leicht bis mittelstark ausgeprägt und verschwanden in den meisten Fällen dauerhaft ab Tag 4 bis zum Ende der Studie.

Die **Beurteilung der Kontrolle des HIDS durch die Patienten und den Arzt** verbesserte sich von keiner Kontrolle bzw. ungenügender Kontrolle der Krankheit bei Studienbeginn auf gute bzw. hervorragende Kontrolle ab Tag 4 bis zum Studienende.

Parallel zu der klinischen Verbesserung lagen die zu Studienbeginn erhöhten **CRP- und SAA-Medi-anwerte** ab Tag 15 bis zum Studienende wieder im Normbereich.

Studie CACZ 885D 2204

Brik R. et al. Canakinumab for the treatment of children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a 6-month open-label, single-arm pilot study. Arthritis Rheumatol. 2014;66(11):3241-3

Eine 6-monatige, offene, einarmige Phase II-Studie (NCT01148797) wurde bei Kindern (5 Knaben und 2 Mädchen: Medianes Alter: 9.5 Jahre (Bereich: 6.8 bis 14.9)) mit FMF durchgeführt.

Die Studie bestand aus 4 Phasen:

1. Screening-Phase
2. 30-tägige Run-in Phase
3. 3-monatige unverblindete Behandlungsphase
4. Follow-up Periode (maximal 2 Monate oder bis zum Auftreten eines Schubs, je nachdem, was zuerst eintrat)

Die Patienten erhielten 2 mg/kg Canakinumab (max. 150 mg) alle 4 Wochen. Wenn zwischen den Visiten an Tag 1 und Tag 29 ein Schub auftrat, wurde die Dosis auf 4 mg/kg (maximal 300 mg) verdoppelt.

6 Patienten (85.7 %) erreichten den primären Endpunkt (Reduzierung der Schubhäufigkeit innerhalb der 3-monatigen Behandlungsphase um mindestens 50 % im Vergleich zu der Vortherapie-Periode). Der Medianwert der zeitlich bereinigten Schubrate über 28 Tage verringerte sich von 2.7 in den 3 Monaten vor Beginn der Behandlung auf 0.3 (89 %) in der Behandlungsphase. Verglichen mit 34 Schüben an 374 Patiententagen im Zeitraum vor Beginn der Behandlung wurden in der Behandlungsphase lediglich 8 Schübe an 601 Patiententagen berichtet. Der Anteil der Tage, an denen die Teilnehmenden

einen Schub hatten, ging von 24.2 % auf 3.6 % zurück. Nach der ersten Injektion klangen die klinischen Anzeichen bei 4 Teilnehmenden noch am selben Tag und bei 3 Teilnehmenden innerhalb von 24 Stunden ab. In der Nachbeobachtungsphase entwickelten 5 Teilnehmende innerhalb von 25 Tagen (Medianwert; Spanne: 5 bis 34) nach der letzten Canakinumab-Injektion einen Schub.

Medianes C-reaktives Protein-Niveau normalisierte sich an Tag 8 (von 74 mg/l beim Ausgangswert zu 2 mg/l an Tag 8 und 1.3 mg/l an Tag 86), die Erythrozytensedimentationsrate bis Tag 29 (von 83 mm/h beim Ausgangswert zu 17 mm/h an Tag 29 und 86) und Serum Amyloid A Levels bis Tag 57 (> 500 mg/l zum Ausgangswert auf 2.5 mg/l an Tag 57 und 12.2 mg/l an Tag 86).

Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich, d.h. es wurde ein Anstieg der Summenscores im CHQ-PF50 sowohl in der Domäne zu den physischen Aspekten (von 21 im Median bei Studienbeginn auf 46 an Tag 86 [Mittelwert in der gesunden Bevölkerung: 50]) als auch in der Domäne zu den psychosozialen Aspekten (von 31 im Median zum Studienbeginn auf 40 an Tag 86) festgestellt.

Die Kontrolle des FMF wurde zum Studienbeginn per PGA (physician's global assessment) bei 3 Patienten als sehr schlecht, bei 3 Patienten als schlecht und bei 1 Patienten als genügend beurteilt. Bis Tag 86 hatte sich diese Einstufung bei 4 Teilnehmenden auf sehr gut und bei 3 Teilnehmenden auf gut verbessert.

Studie 4

Gül A. et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever Arthritis Research and Therapy 2015

Es handelt sich um eine 30-tägige Screening-Phase, 30-tägigen Run-in Phase, 3-monatige unverbildete Behandlungsphase und Nachbehandlungsphase (maximal 2 Monate oder bis zum Auftreten eines Schubs, je nachdem, was zuerst eintrat). 13 Patienten mit crFMF wurden gescreent während der 30-tägigen run-in Phase. 9 Patienten hatten ≥ 1 Attacken während der Periode.

Die Behandlungsperiode beginnt mit der ersten Injektion. Die Patienten erhielten total drei subkutane Injektionen à 150 mg Canakinumab mit einem 4-wochen Intervall. Die Canakinumab-Dosis konnte bis 300 mg erhöht werden, wenn eine Attacke zwischen der ersten und zweiten Dosis auftrat. Stabile Dosen von Colchicin (1.5 bis 2 mg/d) waren während der Studie ohne Dosismodifikation erlaubt.

Alle 9 Patienten (Medianes Alter 22 Jahre [Bereich: 12-34 Jahre]) erreichten den primären Endpunkt mit einer mindestens 50 % Reduzierung der Schubhäufigkeit innerhalb der 3-monatigen Behandlungsphase im Vergleich zu der Vorbehandlungsperiode.

Die zeitlich bereinigte Schubhäufigkeit über 84 Tage in der Screening- und in der Run-in-Phase, einschliesslich des Schubs bei Studienbeginn (Median 3.29; Spanne 2.47 bis 4.2), ging in der Behandlungsphase drastisch zurück (Median 0, Mittelwert 0.11). Bei fünf Patienten, alle p.Met694Val-homozygot und unter Behandlung mit 2 mg Colchicin pro Tag, trat im Median 71 Tage (Spanne 31 bis 78 Tage) nach der letzten Canakinumab-Injektion innerhalb der 2-monatigen Nachbeobachtungsphase ein Schub auf.

Die medianen Ausgangswerte für CRP und SAA (58 mg/l bzw. 162 mg/l) an Tag 1 der Behandlung mit Canakinumab normalisierten sich (2.5 mg/l bzw. 5.8 mg/l) bis Tag 8 und blieben während der gesamten Studie auf einem niedrigem Niveau.

An Tag 8 hatten sich die medianen Scores der physischen und der psychischen Komponente des SF-36 gegenüber den Ausgangswerten drastisch erhöht und verbesserten sich während der Behandlungsphase weiter. Verglichen mit den Ausgangswerten verbesserte sich unter der Behandlung mit Canakinumab die Gesamtbeurteilung der crFMF-Kontrolle durch den Arzt und durch die Patienten. Das Gesamtansprechen auf die Behandlung wurde sowohl von den Ärzten (bei allen Patienten) als auch von den Patienten (sieben von neun Patienten) am Studienende als sehr gut eingestuft.

Studie CACZ 885N 2301)

Vollständiger klinischer Studienbericht (Analyse des primären Endpunktes in Woche 16): A randomized, double-blind, placebo controlled study of canakinumab in patients with Hereditary Periodic Fevers (TRAPS, HIDS, or crFMF), with subsequent randomized withdrawal/dosing frequency reduction and open-label long term treatment epochs

Vollständiger klinischer Studienbericht (Analyse in Woche 40): A randomized, double-blind, placebo controlled study of canakinumab in patients with Hereditary Periodic Fevers (TRAPS,

HIDS, or crFMF), with subsequent randomized withdrawal/dosing frequency reduction and open-label long-term treatment epochs.

Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie mit 3 randomisierten Kohorten (eine je Krankheit: crFMF, HIDS/MKD und TRAPS) mit 4 Phasen: bis zu 12-wöchige Screening-Phase (Epoche 1), 4-monatige, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte, randomisierte Behandlungsphase mit Parallelarmen (Epoche 2), 6-monatige Phase mit randomisierter Behandlung (verlängertes Dosisintervall alle 8 Wochen, Epoche 3) und 18-monatige unverblindete Behandlungsphase (Epoche 4) (Daten gemäss Zulassungsinhaberin in 2017 erwartet). Es wurden 181 Patienten für Epoche 2 randomisiert:

- 63 crFMF (davon 1 Behandlungsabbruch)
- 72 HIDS/MKD (davon 2 Behandlungsabbrüche)
- 46 TRAPS (davon 2 Behandlungsabbrüche)

Epoche 3:

- 19 der 59 Patienten mit crFMF
- 13 der 66 Patienten mit HIDS/MKD
- 9 der 42 Patienten mit TRAPS

In allen 3 Kohorten wurden

- 150 mg Canakinumab (oder 2 mg/kg bei Patienten ≤ 40 kg) s.c. alle 4 Wochen
- Placebo s.c. alle 4 Wochen verabreicht.

Verblindete Dosiserhöhung mit zusätzlichen 150 mg (oder 2 mg/kg bei Patienten ≤ 40 kg) als verblindete Ausweichtherapie, wenn der Schub bis zum Tag 29 nicht abgeklungen bzw. wenn bis zum Tag 29 bereits ein erneuter Schub aufgetreten war.

In allen drei Krankheitskohorten wurde der primäre Endpunkt erreicht, was die Überlegenheit von Canakinumab gegenüber dem Placebo hinsichtlich der Krankheitskontrolle zeigt. Ein statistisch signifikanter Anteil der Patienten, welche Canakinumab erhielten, erreichte ein komplettes Ansprechen verglichen mit den Patienten, die Placebo erhielten.

Der **Anteil der Responder unter Behandlung mit Canakinumab** war in der crFMF-Kohorte um 55 % (OR=23.75, $p < 0.0001$), in der HIDS/MKD-Kohorte um 29 % (OR=8.94, $p = 0.0020$) in der TRAPS-Kohorte um 37 % (OR=9.17, $p = 0.0050$) höher als in der Placebo-Gruppe.

Die exploratorische primäre Wirksamkeitsanalyse bei den Respondern wurde unter Einschluss derjenigen Patienten wiederholt, die nach Randomisierung in eine Behandlung mit 150 mg Canakinumab alle 4 Wochen eine Dosiserhöhung auf 300 mg alle 4 Wochen zwischen Tag 8 und 28 erhielten. Der Anteil der mit Canakinumab behandelten Patienten, bei denen der Indexschub an Tag 29 abgeklungen war und nach Tag 29 bis zum Ende von Studienabschnitt 2 kein neuer Schub aufgetreten war, erhöhte sich bei den crFMF-Patienten auf 70.97 %, bei den HIDS/MKD-Patienten auf 56.76 % und bei den TRAPS-Patienten auf 72.73 %, wobei die Patienten vor Tag 29 jeweils 150 mg oder 300 mg Canakinumab erhalten hatten. In den Canakinumab-Behandlungsgruppen aller drei Kohorten war der Indexschub an Tag 15 bei zwei- bis dreimal mehr Patienten abgeklungen als in der Placebo-Gruppe (80.65 % vs. 31.25 % in der crFMF-Kohorte; 64.86 % vs. 37.14 % in der HIDS/MKD-Kohorte; 63.64 % vs. 20.83 % in der TRAPS-Kohorte). Von den Patienten in der crFMF-, HIDS/MKD- und TRAPS-Kohorte, bei denen der Indexschub unter Behandlung mit 150 mg Canakinumab nicht bis Tag 15 abgeklungen war und deren Dosis anschliessend auf 300 mg bis Tag 29 erhöht wurde, wurde bei 60.0 %, 26.7 % bzw. 62.5 % an Tag 29 ein Abklingen des Indexschubs festgestellt.

Dazu wurden der Anteil der Patienten mit einer Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PGA) < 2 („minimal“ oder „nicht vorhanden“), der Anteil der Patienten mit serologischer Remission am Ende von Woche 16 (CRP ≤ 10 mg/l) und der Anteil der Patienten mit normalisierten SAA (SAA ≤ 10 mg/l) am Ende von Woche 16 bestimmt.

In allen drei Kohorten hatten sich bis Woche 16 unter Behandlung mit Canakinumab die **Lebensqualität** der Kinder aus Sicht der Eltern bzw. die funktionale Gesundheit und das Wohlbefinden der erwachsenen Patienten verbessert. Verbesserungen in den Summenscores der physischen und psychischen Komponenten wurden schon an Tag 29 und nach 16-wöchiger Behandlung mit Canakinumab beobachtet. Die mediane Veränderung der Summenscores der physischen Komponente des CHQ-PF50 nach 16 Wochen in der Canakinumab-Behandlungsgruppe spiegelte den moderaten bis starken Nutzen von Canakinumab bezüglich der Lebensqualität pädiatrischer Patienten mit crFMF, HIDS/MKD und TRAPS im Alter von > 5 bis < 18 Jahren wider. Bei erwachsenen Patienten wurden bereits an Tag 29 Verbesserungen (d.h. Erhöhungen) der Scores der physischen und psychischen Komponenten des

SF-12 festgestellt, wobei sich in der kleinen Teilgruppe der Patienten ≥ 18 Jahre der Score für die physische Komponente nach 16-wöchiger Behandlung mit Canakinumab weiter verbesserte.

Der Anteil der Patienten, die unter 150 mg Canakinumab alle 8 Wochen ein klinisch relevantes Ansprechen aufrechterhielten, war in den Canakinumab -Gruppen zahlenmässig höher als in der Placebo-Gruppe (crFMF: 7/9 Patienten unter Canakinumab vs. 3/10 Patienten unter Placebo, HIDS/MKD: 3/6 Patienten vs. 1/7 Patienten, TRAPS: 3/4 Patienten vs. 2/5 Patienten). Statistisches Testen wurde für die TRAPS-Kohorte durchgeführt, da diese Kohorte die einzige war bei welcher alle drei sekundären Endpunkte in der Epoche 2 erfüllt waren. Für die TRAPS Kohorte waren die Resultate nicht statistisch signifikant basierend auf dem Testverfahren ($p=0.3571$), welches auf den geringen Stichprobenumfang der Re-randomisierung von 150 mg alle 8 Wochen (4 Patienten) und Placebo (5 Patienten) zurückzuführen sei.

Die am Ende von Periode 2 beobachteten CRP- und SAA-Konzentrationen blieben bis zum Ende von Epoche 3 erhalten. Ausserdem blieben Verbesserungen der PGA während Epoche 3 durchgehend erhalten, wobei während der Dauer von Periode 3 die meisten Patienten eine PGA <2 (keine oder minimale Krankheitsaktivität) aufwiesen.

Von allen Patienten, die Periode 3 mit dem Dosierungsschema 150 mg alle 8 Wochen begannen (36 crFMF-, 30 HIDS/MKD-, 42 TRAPS-Patienten), benötigten während dieser Periode 28 % der crFMF-, 29 % der TRAPS-Patienten und 53 % der HIDS/MKD-Patienten zur Krankheitskontrolle eine Dosiserhöhung.

Ausserdem benötigten von den Patienten, die Periode 3 mit irgendeinem der Dosierungsschemata begannen (59 crFMF-Patienten, 66 HIDS/MKD-Patienten, 60 TRAPS-Patienten), bei Beendigung der Periode 3 ungefähr 42 % bzw. 48 % der Patienten in der TRAPS- bzw. crFMF-Kohorte zur Krankheitskontrolle eine höhere Dosis als 150 mg alle 8 Wochen, und von den HIDS/MKD-Patienten benötigten ungefähr 74 % zur Krankheitskontrolle eine höhere Dosis als 150 mg alle 8 Wochen.

Somit bot 150 mg Canakinumab bei Verabreichung mit auf 8 Wochen verlängertem Dosisintervall für über die Hälfte der crFMF- und TRAPS-Patienten in Periode 3 eine ausreichende Krankheitskontrolle, während die Mehrheit der HIDS/MKD-Patienten (ungefähr 74 %) zur Krankheitskontrolle eine höhere Exposition benötigten (d.h. 150 mg alle 4 Wochen, 300 mg alle 8 Wochen oder 300 mg alle 4 Wochen).

Die in Epoche 2 verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität, beurteilt gemäss Scores in den Fragebögen SF-12 (physische und psychische Komponenten) und CHQ-PF50, wurde im Allgemeinen erhalten oder leicht verbessert bei crFMF-, HIDS/MKD- und TRAPS-Patienten, die bei der Re-randomisierung in Epoche 3 der Gruppe mit 150 mg Canakinumab alle 8 Wochen zugeteilt wurden.

Bei den pädiatrischen HIDS/MKD-Patienten, die bei der Re-randomisierung der Gruppe mit 150 mg alle 8 Wochen zugeteilt wurden, nahmen die Summenscores der physischen und psychischen Komponente des CHQ-P50 ab (Verschlechterung); gleichermassen nahmen bei erwachsenen HIDS/MKD-Patienten die medianen Scores der physischen und psychischen Komponenten des SF-12 ab (Verschlechterung); jedoch war die Patientenzahl dieser Gruppen klein (4 bzw. 2).

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

464 Patienten, einschliesslich ungefähr 377 Kinder (Alter: 2-17 Jahre), mit CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF oder SJIA wurden in interventionellen Studien mit ILARIS behandelt. Die in allen Studien am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen beinhalteten Infektionen vorwiegend des oberen Respirationstraktes. Die Mehrheit dieser Fälle nahm einen milden bis mässigen Verlauf, obgleich schwere Fälle beobachtet wurden. Eine langfristige Behandlung zeigte keinen Einfluss auf die Art oder Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen.

Es wurde von opportunistischen Infektionen bei mit ILARIS behandelten Patienten berichtet.

Medizinische Leitlinien

uptodate

Three clinically overlapping autoinflammatory disorders are known collectively as the cryopyrin-associated periodic syndromes (**CAPS**) or cryopyrinopathies: familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS), Muckle-Wells syndrome (MWS), and neonatal-onset multisystem inflammatory disorder (NOMID, also known as chronic infantile neurologic cutaneous and articular [CINCA] syndrome). The CAPS all arise from point mutations in a single gene, NLRP3 (nucleotide-binding domain-, leucine-rich repeat- and

pyrin domain-containing protein 3 [NALP3]), which encodes the cryopyrin protein. Cryopyrin is important in innate immunity as part of the multiprotein inflammasome complex. Inheritance of these disorders is autosomal dominant with variable penetrance.

A central role for IL-1 beta in these disorders is confirmed by the effectiveness of therapies directed against IL-1 in preventing and alleviating symptoms and in substantially reducing levels of inflammatory indices, including serum amyloid A. These therapies include **anakinra, rilonacept, and canakinumab**. **Anakinra may be superior to the other agents for central nervous system (CNS) inflammation**. Vaccination against pneumococcus should be pursued with caution because of the potential for increased CAPS-associated inflammatory response. **KINERET (Anakinra) und ARCALYST (Rilonacept) sind in der Schweiz nicht zugelassen.**

Tumor necrosis factor (TNF) receptor-1 associated periodic syndrome (**TRAPS**) is a rare, autosomal dominant autoinflammatory syndrome resulting from mutations in the tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1) gene (TNF receptor superfamily member 1A, TNFRSF1A). Clinical hallmarks include protracted febrile periods, myalgias, periorbital edema, and migratory rash. Elevated inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate [ESR] and C-reactive protein [CRP]) are noted during and between episodes. Persistent inflammation may result in secondary amyloidosis.

Preventing recurrent attacks and reducing the risk of developing amyloidosis are goals of therapy.

For patients with an established diagnosis of TRAPS and a typical attack, we suggest use of an oral glucocorticoid (Grade 2C). Fever may respond to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), but other clinical manifestations typically persist in the absence of glucocorticoid therapy. A typical agent is prednisone/prednisolone.

We suggest interleukin (IL) 1 antagonists as first-line biologic treatment for patients with frequent and/or severe recurrences, in particular for those with TNFR1 gene mutations that have been associated with a high risk of amyloidosis (Grade 2C). Clinical experience and extrapolation from other autoinflammatory disorders suggest that early institution of biologic therapy lowers the risk of amyloidosis. In particular, we favor **canakinumab** because it has shown efficacy in treating flares, although there are no trial data regarding prevention of amyloidosis. **Etanercept (ENBREL)**, an anti-TNF agent, may be equally effective in some patients and is an alternative when IL-1 blockade is ineffective or poorly tolerated. A potentially cost-effective alternative to canakinumab is **anakinra**, the recombinant IL-1 receptor antagonist. Unlike canakinumab, which has a half-life of approximately 24 days, anakinra is short acting, with a half-life of approximately four hours.

Unremitting fever lasting four to seven days and the presence of palpable tender lymphadenopathy, splenomegaly, arthralgia/arthritis, abdominal pain, and rash are characteristic of the recurrent episodes that occur in patients with hyperimmunoglobulin D syndrome (**HIDS**).

EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever (FMF)

Die European League Against Rheumatism (EULAR) empfiehlt, nach der FMF-Diagnose frühzeitig mit der Colchicingabe zu beginnen, um Häufigkeit und Intensität der Schübe zu reduzieren, die Schubdauer zu verkürzen und dem Auftreten einer Amyloidose entgegenzuwirken. Lässt sich die Entzündung mit einer entsprechenden Colchicinbehandlung nicht kontrollieren, sollte die Anwendung eines Biologiums, z.B. von Anti-IL-1-Antikörpern, in Betracht gezogen werden.

SHARE Recommendations for the management of autoinflammatory diseases (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe)

Table 4 Summary of evidence and regulatory authorisations for IL-1 blockade and TNF-blockade

	L	EMA approval	FDA approval
CAPS			
Canakinumab	1B	Approved for patients with CINCA/NOMID, MWS and 'severe FCAS'* ≥ 2 years and ≥ 7.5 kg body weight	Approved for patients with FCAS and MWS ≥ 4 years
Rilonacept	1B	–	Approved for patients with FCAS and MWS ≥ 12 years
Anakinra	2A	Approved for all patients with CAPS ≥ 8 months and ≥ 10 kg body weight	Approved for patients with CINCA/NOMID (all ages)
TRAPS			
Canakinumab	3	Orphan designation	–
Anakinra	2B	–	–
Etanercept	2B	–	–
MKD			
Canakinumab	3	–	–
Anakinra	2B	–	–
Etanercept	3	–	–
Adalimumab	3	–	–

L, level of evidence as assessed in a systematic review up to June 2013. 1B, randomised controlled study; 2A, controlled study without randomisation; 2B, quasi-experimental study; 3, descriptive study.⁹ Approval as published on websites of EMA (European Medicines Agency) and FDA (US Food and Drug Administration) up to June 2015.^{37, 38}
 *Severe FCAS is defined by EMA as FCAS presenting with signs and symptoms beyond cold-induced urticarial skin rash.
 CAPS, cryopyrin-associated periodic syndromes; CINCA, chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular syndrome; FCAS, familial cold autoinflammatory syndrome; IL, interleukin; MKD, mevalonate kinase deficiency; MWS, Muckle-Wells syndrome; NOMID, neonatal-onset multisystem inflammatory disease; TNF, tumour necrosis factor; TRAPS, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome.

TRAPS

Im Rahmen des SHARE-Projektes wurden auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche und eines Konsensverfahrens Empfehlungen für das Management von TRAPS erarbeitet. Bei Entzündungsschüben sollten den SHARE-Empfehlungen zufolge NSAR zur Symptomlinderung und Steroide zur Kontrolle der Intensität und Dauer des Schubs angewendet werden. Steroide büßen mit der Zeit jedoch an Wirksamkeit ein und können Schübe unter Umständen nicht immer verhindern oder deren Intensität mildern. Bei den meisten Patienten bringt eine Anti-IL-1-Therapie Vorteile. Eine Anti-IL-1-Therapie wird auch empfohlen als Erhaltungstherapie bei Patienten mit häufigen Schüben und/oder subklinischer Entzündung zwischen den Schüben und kann die Kortikosteroid-Exposition begrenzen.

HIDS

Frühzeitige und rasche Kontrolle der Krankheitsaktivität, die Prävention von krankheits- und behandlungsbedingten Schädigungen, die Befähigung zur Bewältigung von Alltagsaktivitäten und die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Im Rahmen des SHARE-Projektes wurden auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche und eines Konsensverfahrens Empfehlungen für das Management von HIDS/MKD erarbeitet. Während eines Entzündungsschubs sollten laut SHARE NSAR und Steroide angewendet werden. Zur Beendigung von Entzündungsschüben und zur Begrenzung bzw. Prävention der Nebenwirkungen der Steroide wird eine IL-1-Blockade empfohlen. Eine Anti-IL-1-Therapie wird auch empfohlen als Erhaltungstherapie bei Patienten mit häufigen Schüben und/oder subklinischer Entzündung zwischen den Schüben und kann die Kortikosteroid-Exposition begrenzen.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von ILARIS zur Behandlung von **TRAPS, HIDS/MKD und FMF** wurde in einer einzigen vierteiligen Pivotalstudie (N2301) gezeigt, die aus drei separaten Krankheitskohorten bestand, in die 185 Patienten aufgenommen wurden.

In Woche 16 wiesen in allen 3 Kohorten höhere Patientenanteile mit Canakinumab-Behandlung normalisierte SAA (≤ 10 mg/l) auf im Vergleich zu Placebo, wobei eine statistisch signifikante Differenz bei TRAPS-Patienten beobachtet wurde.

Eine Dosisescalation verbesserte die Kontrolle der Schübe in allen 3 Krankheitskohorten. In einer exploratorischen Analyse des primären Endpunktes konnte der Anteil auf die Behandlung ansprechender Patienten in allen 3 Krankheitskohorten weiter verbessert werden, wenn mit Canakinumab behandelte Patienten innerhalb des ersten Monats eine Hochtitrierung auf eine Dosis von 300 mg (oder 4 mg/kg für Patienten mit einem Gewicht von ≤ 40 kg) alle 4 Wochen erhielten.

Schnelle und anhaltende Verbesserungen des PGA-Krankheitsaktivitätswerts wurden bei Patienten beobachtet, die in allen 3 Krankheitskohorten für eine Behandlung mit Canakinumab 150 mg alle 4

Wochen randomisiert wurden. Ein hoher Patientenanteil veränderte sich bereits an Tag 15 von „moderater“ oder „schwerer“ (PGA > 2) auf „keine“ oder „minimale“ Krankheitsaktivität (PGA < 2) und dieses Ansprechen blieb bis zum Ende von Teil II bestehen.

Der Autoinflammatory disease activity index score (AIDAI)-Wert wird täglich aus dem Patiententagebuch ermittelt und besteht aus den folgenden 12 Komponenten: Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$, allgemeine Symptome, Bauchschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Diarrhö, Kopfschmerzen, Schmerzen in der Brust, schmerzhafte Lymphknoten, Arthralgie oder Myalgie, geschwollene Gelenke, Augensymptome und Hautausschlag. Insgesamt wurde eine Verbesserung des AIDAI Ergebnisses in allen 3 Krankheitskohorten beobachtet. In Woche 2 wurde bei Patienten, die für ILARIS 150 mg alle 4 Wochen randomisiert wurden, Reduzierungen des mittleren AIDAI-Wertes ausgehend von der Baseline beobachtet, die bis Woche 16 anhielten.

Die mittlere Zeit bis zum ersten Abklingen des Fiebers war bei Patienten, die für Canakinumab 150 mg alle 4 Wochen randomisiert wurden, im Vergleich zu Placebo in allen 3 Krankheitskohorten 1 bis 1.5 Tage kürzer.

Messungen gemäss SF-12 bestanden aus 12 Fragen zu 8 Teilskalen (Körperfunktionen, Schmerzen, allgemeine und psychische Gesundheit, Vitalität, Sozialfunktion, körperliche und emotionale Gesundheit). Die Teilskalen wurden bei Patienten ab 18 Jahren zu einem Gesamtwert der körperliche Komponenten (physical-component summary score, PCS) und einem Gesamtwert der psychischen Komponenten (mental-component summary score, MCS) zusammengefasst. Insgesamt wurde in Woche 16 in allen 3 Krankheitskohorten ein Ansteigen der medianen PCS- und MCS-Werte beobachtet.

Der CHQ-PF50, welcher aus 2 zusammengesetzten Gesamtwerten der körperlichen und psychischen Komponente besteht, wurde zur Bewertung des Einflusses von TRAPS, HIDS/MKD und FMF auf die Lebensqualität von Kindern aus Elternsicht verwendet. Insgesamt wurde in Woche 16 in allen 3 Krankheitskohorten ein Ansteigen beider Werte beobachtet.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosis von ILARIS bei SJIA-Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 7.5 kg beträgt 4 mg/kg (bis maximal 300 mg), verabreicht alle 4 Wochen über eine subkutane Injektion. Bei Patienten mit deutlichem initialem Ansprechen und anhaltender Remission von mehr als 24 Wochen unter ILARIS ist eine Reduktion der Dosis auf 2 mg/kg alle 4 Wochen und allenfalls anschliessend ein Absetzen der Therapie mit ILARIS in Erwägung zu ziehen.

Die empfohlene Anfangsdosis von ILARIS bei TRAPS-, HIDS/MKD- und FMF-Patienten beträgt für Erwachsene und Kinder ≥ 2 Jahre alt:

- 150 mg bei einem Körpergewicht > 40 kg
- 2 mg/kg bei einem Körpergewicht ≤ 40 kg

Die Verabreichung erfolgt alle vier Wochen als Einzeldosis über eine subkutane Injektion.

Falls kein angemessenes klinisches Ansprechen erzielt wurde, kann die Dosis erhöht werden, auf 300 mg oder 4 mg/kg bei Patient mit einem Körpergewicht ≤ 40 kg, verabreicht alle 4 Wochen.

Medizinischer Bedarf

FMF

Nach der FMF-Diagnose sollte frühzeitig mit einer Colchicingabe begonnen werden, um Häufigkeit und Intensität der Schübe zu reduzieren, die Schubdauer zu verkürzen und dem Auftreten einer Amyloidose entgegenzuwirken. Lässt sich die Entzündung mit einer entsprechenden Colchicinbehandlung nicht kontrollieren, sollte die Anwendung eines Biologikums, z.B. von Anti-IL-1-Antikörpern, in Betracht gezogen werden.

TRAPS / HIDS

Während eines Entzündungsschubs werden NSAR und Steroide angewendet. Zur Beendigung von Entzündungsschüben und zur Begrenzung bzw. Prävention der Nebenwirkungen der Steroide wird eine IL-1-Blockade empfohlen. Eine Anti-IL-Therapie wird auch empfohlen als Erhaltungstherapie bei Patienten mit häufigen Schüben und/oder subklinischer Entzündung zwischen den Schüben und kann die Kortikosteroid-Exposition begrenzen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 9. November 2020, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1447/DKK und Fr. 0.1014/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
1 Durchstechflasche 1 ml, 150 mg/ml	Fr. 11'548.98

- ohne therapeutischen Quervergleich (TQV),
- ohne Innovationszuschlag,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
1 Durchstechflasche 1 ml, 150 mg/ml	Fr. 11'548.98	Fr. 12'083.70

- mit einer Limitierung:

„Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom (CAPS):

Nach Kostengutsprache des Krankenversicherers und vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes zur Behandlung von Patienten mit CAPS mit bestätigter Mutation des NLRP3-Gens.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 19119.01

Aktive systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA):

Zur ausschliesslichen Verschreibung in Zentren für Kinderrheumatologie durch Fachärzte der Rheumatologie in Zusammenarbeit mit Fachärzten für Kinder- und Jugendmedizin oder durch Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Weiterbildung im Schwerpunkt pädiatrischer Rheumatologie (Weiterbildung Anhang 10 nach SIWF, FMH).

Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes zur Behandlung von aktiver sJIA bei Patienten ab 2 Jahren, welche auf eine vorgängige Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAIDs) und systemischen Kortikosteroiden und Tocilizumab unzureichend angesprochen haben.

Die Behandlung mit ILARIS darf ab dem 1.12.2020 nur nach nachgewiesenem ungenügendem Ansprechen auf Tocilizumab oder nach nachgewiesener Unverträglichkeit auf Tocilizumab initiiert werden. Ein dokumentierter Abbruch der Therapie mit Tocilizumab muss für eine Kostengutsprache bei Neueinstellung vorgelegt werden.

In einer Dosierung von maximal 4 mg/kg (bis maximal 300 mg), verabreicht alle 4 Wochen über eine subkutane Injektion. Bei Patienten mit deutlichem initialem Ansprechen und anhaltender Remission von mehr als 24 Wochen unter ILARIS ist eine Reduktion der Dosis auf 2 mg/kg alle 4 Wochen und allenfalls anschliessend ein Absetzen der Therapie mit ILARIS in Erwägung zu ziehen. Patienten mit aktiver sJIA sind im Register JIRcohort (www.jircohort.ch) zu erfassen.

für eine Weiterbehandlung nach 6 Monaten ist das dokumentierte Ansprechen auf die Behandlung mit ILARIS. Für eine Weiterbehandlung nach 6 Monaten ist erneut eine Kostengutsprache des Krankenversicherers mit vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes einzuholen.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 19119.02

Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS):

ILARIS ist zur Behandlung von Patienten mit dem Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziierten periodischen Syndrom (TRAPS) indiziert.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 19119.03

Hyperimmunglobulin-D-Syndrom (HIDS)/Mevalonatkinasedefizienz (MKD):

ILARIS ist zur Behandlung von Patienten mit dem Hyperimmunglobulin-D-Syndrom (HIDS)/Mevalonatkinasedefizienz (MKD) indiziert.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 19119.04

Familiäres Mittelmeerfieber (FMF):

*ILARIS ist für die Behandlung von Patienten mit dem Familiären Mittelmeerfieber (FMF) indiziert, bei welchen eine herkömmliche Therapie kontraindiziert ist, nicht vertragen wird oder kein adäquates Ansprechen trotz Verabreichung der höchstverträglichen Dosis erreicht wird.
Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 19119.05*

Zur ausschliesslichen Verschreibung in Zentren für Kinderrheumatologie, Rheumatologie, Kinderimmunologie und Immunologie.

Patienten mit TRAPS, HIDS/MKD und FMF sind im Register JIRcohort (www.jircohort.ch) zu erfassen.”,

- mit folgenden Auflagen:
 - Die Zulassungsinhaberin verpflichtet sich zudem dem BAG die von der Revisionsstelle der Novartis Pharma Schweiz AG beglaubigten Gesamtumsatzzahlen von ILARIS, sowie für die Indikationen SJIA und HPF in Bezug auf die Angaben zu Anzahl Patienten, Dosierung und Therapiedauer gemeinsam mit dem Gesuch um definitive Änderung der Limitierung einzureichen.
 - Die Novartis Pharma Schweiz AG reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Gesuch um Änderung der Limitierung ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen des Arzneimittels erneut beurteilen kann. Ohne Einreichung dieses Gesuches wird ILARIS nicht mehr in der SL aufgeführt werden.
Im Rahmen des Gesuchs sind neben den üblichen Unterlagen, sämtliche verfügbaren aktualisierten Daten aus klinischen Studien einzureichen.

5 Die Änderung der Limitierung ist befristet bis zum 30. November 2023.