



(19119) ILARIS, Novartis Pharma Schweiz AG

Befristete Änderung der Limitierung von ILARIS per 1. Dezember 2020

Indikation: Systemische juvenile idiopathische Arthritis (SJIA)

1 Zulassung Swissmedic

ILARIS wurde von Swissmedic per 15. Mai 2017 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 Cyklooxygenase-2 verhindert.

Studie CACZ885G2301E1

Vollständiger klinischer Studienbericht: An open-label extension study of canakinumab (ACZ885) in patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) and active systemic manifestations who participated in studies ACZ885G2301 and ACZ885G2305; and response characterization study in canakinumab treatment-naïve patients with active SJIA with and without fever.

Es handelt sich um eine unverblindete, nicht vergleichende Phase-III-Verlängerungsstudie mit zwei Kohorten:

SJIA Patienten, die bereits an den Studien ACZ885G2305 oder ACZ885G2301 (Kohorte 1) teilgenommen haben oder Canakinumab naive SJIA Patienten (Kohorte 2).

271 Patienten (Kohorte 1: 147, Kohorte 2: 124) wurden für diese Verlängerungsstudie rekrutiert. 269 Patienten schlossen die Studie ab (122 in Kohorte 2).

Die Kohorte 1 bestand aus den folgenden Gruppen:

- Gruppe 1: Patienten, die aus Teil I der Studie ACZ885G2301 aufgrund des Auftretens von Schüben, fehlendem Ansprechen oder anderen Gründen ausgeschieden waren.
- Gruppe 2: Patienten mit ACR-Ansprechen ≥ 30 (Krankheits-Aktivitäts-Grad nach American College of Rheumatology, ACR) bei Abschluss der Studie ACZ885G2301 Teil II.
- Gruppe 3: Patienten, die aus Teil I der Studie ACZ885G2301 ausgeschieden waren, weil ihre Steroiddosis nicht, wie im Prüfplan vorgesehen, erfolgreich reduziert werden konnte.
- Gruppe 4: Alle anderen Patienten aus der Studie ACZ885G2301 und ACZ885G2305.

Die Patienten erhielten Canakinumab 4 mg/kg oder 2 mg/kg s.c. alle 4 Wochen.

In Kohorte 1 blieb das **ACR-Ansprechen** in jeder Gruppe der Wirksamkeitsanalyse ab dem Ansprechen bei Aufnahme in die Verlängerungsstudie erhalten oder verbesserte sich. Die meisten Patienten ohne Ansprechen gemäss den ACR-Kriterien bei Aufnahme in die Gruppen 1, 3 und 4 (in Gruppe 2 gab es keine Non-Responder) wiesen in Monat 3 ein ACR-Ansprechen ≥ 30 auf (82.4 %, 58.8 % bzw. 66.7 %), und dieses Ansprechen blieb bei den meisten Patienten bis zur letzten Beurteilung erhalten. In allen Gruppen gab es bei den Patienten mit adaptiertem ACR-Ansprechen ≥ 30 bei Studienbeginn eine Tendenz zur Beibehaltung des Ansprechens während der Verlängerungsstudie. Bei der letzten Beurteilung wurden in Gruppe 2 höhere Anteile von höhergradigem ACR-Ansprechen festgestellt als in den anderen Gruppen, und der Anteil der Non-Responder war niedriger als in den Gruppen 1 oder 3 (in Gruppe 4 gab es nur 5 Patienten mit einem ACR-Ansprechen ≥ 30 bei Studienbeginn, was Vergleiche erschwerte). In Gruppe 3 (Patienten, bei denen die Steroiddosis in Teil I der Studie G2301 nicht reduziert werden konnte) war der Anteil derer, bei denen das Ansprechen bei der letzten Beurteilung nicht erhalten geblieben war, am höchsten.

Die Patienten der Kohorte 2 sprachen rasch auf die Behandlung an, wobei bei mehr als 50 % der Patienten an Tag 15 ein ACR ≥ 70 Ansprechen und bei 24 % ein ACR 100 Ansprechen festzustellen war. An Tag 57 lag bei 75 % der Patienten ein ACR ≥ 70 Ansprechen vor, und 8.3 % waren

Non-Responder. Bei der letzten Beurteilung lag bei 67 % der Patienten ein ACR \geq 70 Ansprechen und bei 77% ein ACR \geq 30 Ansprechen; 23 % waren Non-Responder. Ebenfalls durchgeführte Beurteilungen des adaptierten ACR-Ansprechens nach vorgängiger Anwendung von Anakinra, Tocilizumab oder anderen Biologika zeigten keine wesentlichen Unterschiede.

Bei Patienten, bei welchen die **Canakinumab-Dosierung auf 2 mg/kg reduziert** wurde, zeigten ein ACR \geq 90 Ansprechen und 96.6 % hatten ein ACR 100 Ansprechen nach Start mit der 2 mg/kg Dosierung. Bei den folgenden Besuchen blieb das Ansprechen erhalten. Über 85 % der Patienten zeigten ein ACR 100 Ansprechen zu jedem Zeitpunkt und über 90 % zeigte ein ACR \geq 90 Ansprechen zu jedem Zeitpunkt ausser beim Monat 36 (87.5 %).

In Kohorte 1 wurden von 66 Patienten, die bei Aufnahme in die Verlängerungsstudie unter **Steroidbehandlung** waren, bei 30.3 % die Steroide vollständig abgesetzt und bei 19.7 % konnte die Steroiddosis erfolgreich reduziert werden. Die Anteile der Patienten, bei denen die Steroide vollständig abgesetzt wurden, waren in den Gruppen 1, 3 und 4 jeweils weitgehend vergleichbar und in Gruppe 2 höher, obwohl bei den meisten Patienten in Gruppe 2 bei der Aufnahme in die Verlängerungsstudie die Steroide bereits vollständig abgesetzt waren.

In Kohorte 2 von 71 Patienten bei Studienbeginn mit Steroiden behandelt wurden davon bei 33.8 % die Steroide vollständig abgesetzt und bei 23.9 % konnte die Steroiddosis reduziert werden, allerdings nicht auf null gesetzt werden.

Der Anteil der Patienten mit **inaktiver Krankheit** bei der Aufnahme in die Verlängerungsstudie betrug in den Gruppen 1, 3 und 4 3.0 %, 0.0 % bzw. 9.1 %; bei der letzten Beurteilung lagen die entsprechenden Anteile bei 39.4 %, 12.5 % und 36.4 %. In Gruppe 2 betrug der Anteil der Patienten mit inaktiver Krankheit bei der Aufnahme in die Studie 73.0 %; diese Zahl erhöhte sich bei der letzten Beurteilung auf 79.4 %.

In Kohorte 2 bei 23.9 % der Patienten war die Krankheit an Tag 15 inaktiv und bei 50.8 % im letzten Assessment. Für Patienten, welche ihre Canakinumab-Dosierung auf 2 mg/kg reduzieren konnten, hatten 88.9 % der Patienten eine inaktive Erkrankung bei Studienbeginn mit 2 mg/kg und 93.3 % der Patienten hatten eine inaktive Erkrankung beim letzten Besuch und 73.3 % beim letzten Studien-Assessment.

In Kohorte 1, **JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)10-CRP** Scores zeigten den Krankheitsstatus beim Eintritt in die Verlängerungsstudie. Die Gruppe 1, 3 und 4 hatten höheren Ausgangscores als in Gruppe 2 (Median 16.4, 17.85 und 21.1, alle indizierten hohe Krankheitsaktivität, verglichen mit 0.2, indizierte inaktive Krankheit, in Gruppe 2), zeigten aber eine Senkung über den Verlauf der Verlängerungsstudie (Änderung zum Beginn von -9.2, -0.95 und -1.4, mit den medianen letzten Assessment-Werten zeigt die moderate Krankheitsaktivität in Gruppe 1 und 4). In Gruppe 2 blieb der sehr tiefe JADAS10-CRP Score unverändert über die Verlängerungsstudie.

In Kohorte 2 betrug der mediane JADAS10-CRP Score bei Studienbeginn 22.3 % (zeigt eine hohe Krankheitsaktivität) mit einer Medianänderung seit Studienbeginn von -12.0 an Tag 15 und -16.8 beim letzten Assessment; mediane Scores zu diesen Zeitpunkten zeigen eine moderate respektive tiefe Krankheitsaktivität. JADAS27-CRP und JADAS71-CRP Scores waren konsistent mit JADAS10-CRP Score in beiden Kohorten.

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. 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 Biologikums, 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 von ILARIS in der Behandlung der aktiven **SJIA** wurde in zwei pivotalen Studien (G2305 und G2301) untersucht. Die eingeschlossenen Patienten waren im Alter von 2 bis < 20 Jahren (mittleres Alter von 8.5 Jahren und mittlere Krankheitsdauer von 3.5 Jahren vor Behandlungsbeginn) und hatten eine aktive Erkrankung (definiert als ≥ 2 Gelenke mit aktiver Arthritis, Fieber und erhöhte CRP-Werte).

Die Daten der ILARIS-Behandlung der ersten 12 Wochen in den Studien G2305, G2301 und in der Extensionsstudie wurden zusammengefasst, um die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit zu beurteilen. Diese Daten zeigten eine ähnliche Verbesserung von Studienbeginn bis Woche 12 in dem angepassten pädiatrischen ACR-Ansprechen und seinen Endpunkten wie die Placebo-kontrollierte Studie (G2305). In Woche 12 betrug das angepasste pädiatrische ACR30-, 50-, 70-, und 90-Ansprechen: 70 %, 60 %, 45 % und 30 %.

Die in den Studien G2305 und G2301 beobachtete Wirksamkeit wurde in der laufenden, unverblindeten Langzeit-Extensionsstudie aufrechterhalten. In dieser Studie reduzierten Patienten, die ein starkes ACR-Ansprechen für mindestens 5 Monate aufwiesen, ihre ILARIS-Dosis auf 2 mg/kg alle 4 Wochen

und hielten ein pädiatrisches ACR100-Ansprechen während der gesamten Zeit der reduzierten Dosisgabe aufrecht.

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.

Beurteilung ausländischer Institute

NICE

Tocilizumab and canakinumab are currently the only biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) licensed in the UK for the treatment of **active systemic juvenile idiopathic arthritis**.

Etanercept, abatacept and adalimumab are licensed for the treatment of juvenile idiopathic arthritis, but not specifically for active systemic juvenile idiopathic arthritis.

Specialists have advised that it is important to ensure that standard treatments for systemic juvenile idiopathic arthritis (NSAIDs, oral corticosteroids and methotrexate) have been optimised before canakinumab is considered. Canakinumab may be an option, as tocilizumab is (see NICE technology appraisal guidance on tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis), for children and young people aged 2 years and older whose disease has responded inadequately to NSAIDs, systemic corticosteroids and methotrexate. NICE does not recommend tocilizumab for children and young people aged 2 years and older whose disease continues to respond to methotrexate or has not been treated with methotrexate.

The annual cost of canakinumab for a child weighing 20 kg (assuming no wastage) is £68,833 excluding VAT. This is considerably more expensive than tocilizumab, which for a child weighing 20 kg (assuming no wastage) is £7,987 (MIMS, February 2014).

Medizinischer Bedarf

ACTEMRA (Tocilizumab) und ILARIS (Canakinumab) sind für die Behandlung der aktiven systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis zugelassen sind. ENBREL (Etanercept), ORENCIA (Abatacept) und HUMIRA (Adalimumab) sind für die Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis zugelassen, jedoch nicht spezifisch für die aktive systemische juvenile idiopathische Arthritis.

ILARIS zeigt in der Indikationen SJIA ein anhaltendes Ansprechen im Zeitverlauf. Die Therapie ermöglicht eine Reduktion der Steroiddosis oder ein Absetzen des Steroids.

Die Standardbehandlungen für systemische juvenile idiopathische Arthritis (NSAR, orale Kortikosteroide und Methotrexat) sollte optimiert worden sei, bevor Canakinumab in Betracht gezogen wird. Canakinumab kann wie Tocilizumab eine Therapieoption bei Patienten sein, deren Erkrankung unzureichend auf NSAR, systemische Kortikosteroide und Methotrexat anspricht.

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.

Voraussetzung 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 JIR**cohorte (www.jircohorte.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.