



(19119) ILARIS, NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG

Befristete Erweiterung der Limitierung in der Spezialitätenliste (SL) per 01. Oktober 2017

1 Zulassung Swissmedic

ILARIS wurde von Swissmedic per 5. Mai 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

*„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.*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Es handelt sich um die Indikation systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (SJIA) sowie um die seltenen autoinflammatorischen Krankheiten zusammengefasst als hereditäre periodische Fiebersyn-drome (HPF). Diese umfasst die folgenden Krankheiten:

- Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)
- Hyperimmunglobulin-D-Syndrom (HIDS)/Mevalonatkinasedefizienz (MKD)
- Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS).

Studie 2 (CACZ885D2203) – Gattorno M. et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. Ann Rheum Dis 2016

Es handelt sich um eine multizentrische, unverblindete Phase II-Studie mit einem Behandlungsarm und 4 Phasen: Screening-Phase, 4-monatige unverblindete Behandlungsphase, 5-monatige Behandlungspause und 2-jährige unverblindete Langzeitbehandlungsphase.

Es wurden 20 Patienten aufgenommen, von denen 18 (90%) die Studie abschlossen.

Die Patienten erhielten 150 mg Canakinumab (2 mg/kg bei Patienten ≤ 40 kg) s.c. alle 4 Wochen. Bei Non-Respondern an Tag 8 kam eine Dosiserhöhung auf 300 mg (4 mg/kg bei Patienten ≤ 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, bei dem beim Dosierungsbesuch an Tag 85 per PGA (Gesamtbeurteilung durch den Arzt) eine leichte TRAPS-Aktivität festgestellt wurde, 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 ≤ 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 3 (CACZ885D2402) – Arostegui. J.I. et al. Open-Label, Phase II Study to Assess the Efficacy and Safety of Canakinumab Treatment in Active Hyperimmunoglobulinemia D With Periodic Fever Syndrome. Arthritis Rheumatol. 2017 Aug;69(8):1679-1688.

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 ≤ 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 ≤ 40 kg) zum Zeitpunkt des Auftretens des Schubs sowie danach ab Woche 6 alle 6 Wochen 450 mg (6 mg/kg bei Patienten ≤ 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.

Bei allen neun Patienten trat nach der ersten Injektion von Canakinumab eine **vollständige Remission** ein, mit einer medianen Dauer des Zeitraums bis zur Remission von 3.0 Tagen (Bereich: 1-5). Sieben Patienten erhielten während P1 die Standarddosis, ohne dass ein Rezidiv eintrat. Sieben der 9 Patienten, welche die Behandlungspause abschlossen (77.8 %), entwickelten einen Schub, wobei die mediane Dauer des Zeitraums bis zum Auftreten des Rezidivs nach der letzten Injektion von Canakinumab 110 Tage (Bereich: 62-196 Tage) betrug. Während der Langzeitbehandlung war die Anzahl der Schübe

pro Patient im Vergleich zur historischen Kontrollphase signifikant verringert ($p=0.008$, Median: 0, Bereich: 0-4), wobei insgesamt acht Schübe festzustellen waren. Sechs der acht Schübe traten in den ersten 12 Monaten der Langzeitbehandlung auf, lediglich zwei Schübe in den letzten 12 Monaten der Langzeitbehandlung. Keiner der Patienten erhielt während der Langzeitbehandlung eine Notfallmedikation.

Zum Studienbeginn wurde bei 6 bzw. 3 Patienten per **PGA (Gesamtbeurteilung durch den Arzt)** keine bzw. ungenügende Kontrolle der Krankheit festgestellt. An Tag 4 nach Erhalt der Anfangsdosis von Canakinumab wurde die Kontrolle der Krankheit bei allen Patienten als gut oder hervorragend beurteilt. Mit einer Ausnahme am Ende der Behandlungspause blieben diese Ergebnisse bis zum Ende der Studie erhalten.

Was die **Beurteilung** der Krankheitsaktivität **durch die Patienten** anbelangte, wurden ähnliche Ergebnisse erzielt, und die Kontrolle der Krankheit ab Tag 4 wurde von allen Patienten als gut oder hervorragend beurteilt. Zum Studienbeginn stufen die Patienten die Kontrolle ihrer Krankheit allerdings höher ein als ihre jeweiligen Ärzte, da lediglich 3 bzw. 4 ihre Krankheit als nicht bzw. ungenügend kontrolliert einstufen.

Zum Studienbeginn wurde die Intensität der wichtigsten Anzeichen und Symptome von HIDS (Fieber, Lymphadenopathie, Abdominalschmerzen und aphthöse Ulzerationen) auf einer 5-Punkte-Skala bewertet. Das Fieber wurde bei 88.9 % der Patienten als mittelstark bis stark eingestuft, während Lymphadenopathien, Abdominalschmerzen und aphthöse Ulzerationen bei 88.9 %, 55.5 % bzw. 44.4 % der Patienten als mild bis moderat eingestuft wurden. Ab Tag 4 bis zum Ende der Studie wiesen die meisten Patienten keine bzw. minimale Anzeichen und Symptome von HIDS auf, mit Ausnahme von mildem Fieber (zwei Patienten), milden Lymphadenopathien (ein Patient), milden aphthöse Ulzerationen (ein Patient) und moderaten Abdominalschmerzen (ein Patient).

Die **CRP-Spiegel** verringerten sich unter Behandlung mit Canakinumab schnell und erreichten bis Tag 15 Normalwerte (Median: 0.8 mg/l, Bereich: 0-6.0 mg/l). Sie blieben bis zum Ende der Studie stabil, wobei bei akuten Schüben lediglich vorübergehende Erhöhungen festzustellen waren.

Studie 4 (CACZ885D2204) – 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

Es handelt es sich um eine 6-monatige, offene, einarmige Phase II-Studie und 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.

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.

Medianes C-reaktives Protein-Levels normalisierten 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.

Studie 5 – 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 kann 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 6 (CACZ885N2301) A phase III pivotal umbrella trial of canakinumab in patients with autoinflammatory periodic fever syndromes (colchicine resistant FMF, HIDS/MKD and TRAPS)–

Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie mit 3 randomisierten Kohorten (eine je Krankheit: FMF, HIDS/MKD und TRAPS), in die 185 Patienten im Alter von >28 Tagen aufgenommen wurden, mit 4 Phasen: 12-wöchige Voruntersuchungsphase (Teil 1), 16-wöchige doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Behandlungsphase (Teil 2), 24-wöchige doppelblinde randomisierte Entzugsphase (verlängertes Dosisintervall alle 8 Wochen, Teil 3) und eine 72-wöchige unverblindete Behandlungsphase (Teil 4) (Daten noch nicht verfügbar).

In die Studie einbezogene FMF Patienten wiesen entweder eine aktive Erkrankung trotz Colchicin Therapie auf (Colchicin resistent) oder tolerierten die höchste effektive Colchicin Dosis nicht. Während der Studie wurde Canakinumab bei FMF Patienten als Monotherapie oder zusammen mit Colchicin verabreicht.

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.

Am primären Wirksamkeitsendpunkt zeigte sich Canakinumab bezüglich des Patientenanteils, dessen **Krankheitsschubindex an Tag 15 gesunken war und die während der verbleibenden 16-wöchigen**

Behandlungsphase keinen neuen Schub erlebten, in allen 3 Krankheitskohorten dem Placebo überlegen (FMF 61.29%, $p < 0.0001^*$, HIDS/MKD 35.14%, $p = 0.0020^*$, TRAPS 45.45%, $p = 0.0050^*$). Canakinumab zeigte ebenfalls eine überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo an den sekundären Endpunkten der **PGA <2** (FMF 64.52%, $p < 0.0001^{**}$, HIDS/MKD 45.95%, $p = 0.0006^{**}$, TRAPS 45.45%, $p = 0.0028^{**}$) und **CRP ≤ 10 mg/l** (FMF 67.74%, $p < 0.0001^{**}$, HIDS/MKD 40.54%, $p = 0.0010^{**}$, TRAPS 36.36%, $p = 0.0149^{**}$) in allen 3 Kohorten. 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 (FMF 25.81%, $p = 0.0286$, HIDS/MKD 13.51%, $p = 0.0778$, TRAPS 27.27%, $p = 0.0235^{**}$).

In Teil II erhielten Patienten, die mit Canakinumab behandelt wurden und die eine **anhaltende Krankheitsaktivität** aufwiesen, innerhalb des ersten Monats eine zusätzliche Dosis von 150 mg (oder 2 mg/kg bei Patienten ≤ 40 kg). Die Behandlung mit dieser zusätzlichen Dosis konnte bereits 7 Tage nach der ersten Dosis erfolgen. Bei allen hochtitrierten Patienten wurde die Behandlung mit der erhöhten Dosis von 300 mg (oder 4 mg/kg bei Patienten ≤ 40 kg) alle 4 Wochen beibehalten. Die 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 Aktivitätsindexwert der Autoimmunerkrankung (Auto-inflammatory disease activity index score, AIDAI)-Wert wird täglich aus dem Patiententagebuch ermittelt und besteht aus den folgenden 12 Komponenten: Fieber ≥ 38 °C, allgemeine Symptome, Bauchschmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Diarrhö, Kopfschmerzen, Schmerzen in der Brust, schmerzhaftes 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 Canakinumab 150 mg alle 4 Wochen randomisiert wurden, Reduzierungen des mittleren AIDAI-Wertes ausgehend von der Baseline beobachtet, die bis Woche 16 anhielten.

Messungen gemäss **Gesundheitsfragebogen** Kurzform (Short Form Health Survey, 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 körperlichen 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 Gesundheitsfragebogen für Kinder - Bogen für die Eltern 50 (Child Health Questionnaire-Parent Form 50, 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.

In Teil III der Studie wurden Patienten aus 2 Gruppen eingeschlossen:

Re-randomisierten Gruppe: Patienten, die eine 16-wöchige Canakinumab Behandlung abgeschlossen haben und in Teil II als Responders klassifiziert wurden, wurden in eine 24-wöchige, doppelblinde Entzugsphase re-randomisiert und mit einer 150 mg Canakinumab- Dosis s.c. (2 mg/kg für Patienten ≤ 40 kg) oder Placebo alle 8 Wochen behandelt.

Unverblindete Patienten: (1) Patienten die in Teil II als Non-Responders klassifiziert wurden, (2) japanische FMF Patienten mit nicht Exon 10 Mutationen von Teil II, (3) Patienten zwischen >28 Tagen und <2 Jahre alt von Teil II und (4) TRAPS Patienten, die zuvor an anderen klinischen Studien teilgenommen haben und direkt in Teil III der Studie eingestiegen sind. Alle unverblindeten Patienten erhielten alle 8 Wochen 150 mg Canakinumab s.c. (2 mg/kg für Patienten ≤ 40 kg) oder 300 mg Canakinumab s.c. (4 mg/kg für Patienten ≤ 40 kg) oder Placebo.

Re-randomisierte Gruppe von Teil III:

Bis Ende von Teil III (Woche 40) war der Anteil der ansprechenden Patienten (d.h. der Anteil der Patienten ohne Schub [PGA \geq 2 und CRP \geq 30 mg/L], die die Behandlung während des gesamten Teil III der Studie nicht abgebrochen haben) in der re-randomisierten Gruppe in allen 3 Krankheitskohorten bei Patienten unter Canakinumab 150 mg mit einem verlängerten Dosierungsintervall (alle 8 Wochen) numerisch höher als bei den Patienten unter Placebo [FMF: 7/9 Patienten (77,8%) unter Canakinumab versus 3/10 Patienten (30,0%) unter Placebo, TRAPS: 3/4 Patienten (75,0%) unter Canakinumab versus 2/5 Patienten (40,0%) unter Placebo, HIDS/MKD: 3/6 Patienten (50,0%) unter Canakinumab versus 1/7 Patienten (14,0%) unter Placebo].

Von allen Patienten die in die Canakinumab-Gruppe randomisiert wurden und 150 mg Canakinumab alle 8 Wochen erhielten, verblieben 2/9 FMF (22.2%), 1/4 TRAPS (25.0%) und 3/6 HIDS/MKD (50.0%) Patienten bis Ende des Teils III auf 150 mg alle 4 Wochen; Von allen Patienten die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, verblieben bis Ende des Teils III 1/10 (10.0%) FMF Patienten, 2/5 (40.0%) TRAPS Patienten und 1/7 (14.3%) HIDS Patienten auf 150 mg alle 8 Wochen; 6/10 (60.0%) FMF Patienten, 0/5 (0%) TRAPS Patienten und 3/7 (42.9%) HIDS Patienten auf 150 mg alle 4 Wochen; 0/10 (0%) FMF Patienten, 0/5 (0%) TRAPS Patienten und 1/7 (14.3%) HIDS Patienten auf 300 mg alle 4 Wochen.

Re-randomisierte und unverblindete Patienten (kombinierte Resultate):

Von allen im Teil III einbezogenen Patienten (re-randomisierte und unverblindete), waren 61 FMF Patienten, 60 TRAPS Patienten und 67 HIDS/MKD Patienten.

Von allen im Teil III einbezogenen Patienten (Patienten die 150 mg alle 8 Wochen, 300 mg alle 8 Wochen oder Placebo erhielten), erhielten 17/61 (27.9%) FMF Patienten, 4/60 (6.7%) TRAPS Patienten, 15/67 (22.3%) HIDS/MKD Patienten 150 mg alle 4 Wochen; 5/61 (8.2%) FMF Patienten, 16/60 (26.7%) TRAPS Patienten, 16/67 (23.9%) HIDS/MKD Patienten 300 mg alle 8 Wochen; 6/61 (9.8%) FMF Patienten, 5/60 (8.3%) TRAPS Patienten, 19/67 (28.4%) HIDS/MKD Patienten 300 mg alle 4 Wochen um das Ansprechen zu erhalten (kein neuer Schub).

Bis Woche 40 wurden bei Patienten unter jeglichen Canakinumab Gesamtdosen keine neuen sicherheitsrelevanten Erkenntnisse gemeldet.

Sicherheit/Verträglichkeit:

464 Patienten, einschliesslich 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 werden. 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.

TRAPS, HIDS/MKD und FMF

Insgesamt 169 erwachsene und pädiatrische TRAPS-, HIDS/MKD- und FMF-Patienten erhielten Canakinumab in einer klinischen Pivotalstudie der Phase III, die aus einer 12-wöchigen Voruntersuchungsphase (Teil I) und einer 16-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase (Teil II) bestand. Canakinumab -Patienten wurden subkutan mit 150 mg oder 2 mg/kg bei einem Körpergewicht von \leq 40 kg behandelt. In Tabelle 1 wird die Sicherheit von Canakinumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo behandelten Patienten in der 16-wöchigen Behandlungsphase (Teil II) dargestellt. Häufigkeitskategorien werden nach folgender Konvention definiert: sehr häufig (\geq 1/10); häufig (\geq 1/100 bis $<$ 1/10); gelegentlich (\geq 1/1'000 bis $<$ 1/100); selten (\geq 1/10'000 bis $<$ 1/1'000); sehr selten ($<$ 1/10'000).

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der beobachteten unerwünschten Arzneimittelreaktionen in der pivotalen klinischen Studie zu periodischen Fiebersyndromen (TRAPS, HIDS/MKD, FMF)

Unerwünschte Wirkungen (SOC)	TRAPS, HIDS/MKD, FMF kombiniert		Häufigkeit
	Canakinumab N=169 n (%)	Placebo N=91 n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektion (z.B. Nasopharyngitis, Sinusitis, Infektion der oberen Atemwege, Tonsillitis, Rhinitis, Bronchitis, Harnwegsinfektion, Ohrenentzündung, Gastroenteritis, Pharyngitis, Pneumonie, vulvovaginale Candidose etc.)	72 (42.6%)	14 (15.4%)	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Reaktionen an der Injektionsstelle ¹	17 (10.1%)	2 (2.2%)	Sehr häufig
Untersuchungen			
Verringerte Neutrophilenzahl (≥ Grad 2) ²	11 (6.5%)	3 (3.8%)	Häufig
Verringerte Blutplättchenzahl (≥ Grad 2) ³	1 (0.6%)	0 (0.0%)	Gelegentlich

¹ Keine der Reaktionen an der Injektionsstelle führte zum Studienabbruch

² Basierend auf 168 Canakinumab- und 79 Placebo-Patienten. Ein Patient wies eine assoziierte, leichte Infektion der oberen Atemwege auf.

³ Basierend auf 169 Canakinumab- und 80 Placebo-Patienten. Es traten keine assoziierten Blutungen auf.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Mehr als die Hälfte der berichteten Ereignisse waren Infektionen der oberen Atemwege (24,9%), gefolgt von Ohrenentzündungen und Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge (jeweils 4,1%).

Pädiatrische Population

Es gab 102 pädiatrische Canakinumab-Patienten im Alter zwischen 2 und 17 Jahren. Insgesamt gab es keine klinisch bedeutsamen Differenzen im Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Canakinumab bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zur Gesamtpopulation.

SJIA

Insgesamt haben 201 SJIA-Patienten im Alter von 2 bis <20 Jahren ILARIS in klinischen Studien erhalten. Die Sicherheit von ILARIS wurde in zwei pivotalen Phase-III-Studien untersucht.

Unerwünschte Wirkungen sind gemäss Systemorganklasse nach MedDRA Version 15.0 aufgelistet (Tabelle 3). Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die unerwünschten Wirkungen nach Häufigkeitskategorie geordnet, beginnend mit der Häufigsten. Häufigkeitskategorien werden nach folgender Konvention definiert: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1'000 bis <1/100); selten (≥1/10'000 bis <1/1'000); sehr selten (<1/10'000); unbekannt (kann auf Grund der vorliegenden Daten nicht geschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die unerwünschten Wirkungen nach abnehmender Schwere dargestellt.

Tabelle 3: Tabellarische Zusammenfassung der beobachteten unerwünschten Arzneimittelreaktionen in der pivotalen klinischen Studie zu SJIA

	G2301 ^{a)}			G2305 ^{b)}		Häufigkeits-kategorie
	Part I	Part II		ILARIS N=43 n (%)	Placebo N=41 n (%)	
	ILARIS N=177 n (%)	ILARIS N=50 n (%)	Pla- cebo N=50 n (%)			
Infektionen						
Infektion (z.B. Nasopharyngitis, (virale) Infektion des oberen Respirationstrakts, Pneumonie, Rhinitis, Pharyngitis, Tonsillitis, Sinusitis, Harnwegsinfektion, Gastroenteritis, virale Infektion)	97 (54.8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30.2%)	5 (12.2%)	sehr häufig
Gastrointestinale Störungen						
Schmerzen Oberbauch	25 (14.1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2.4%)	sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Reaktionen an der Injektionsstelle*						
mild	19 (10.7%)	6 (12.0%)	2 (4.0%)	0	3 (7.3%)	sehr häufig
moderat	2 (1.1%)	1 (2.0%)	0	0	0	häufig

* keine Reaktion an der Injektionsstelle führte zu Abbruch der Studienteilnahme

^{a)} In Studie 2301 wurden alle Patienten in Part I mit ILARIS behandelt und die Patienten mit Ansprechen wurden anschliessend in Part II zwischen ILARIS und Placebo randomisiert.

^{b)} Studie 2305 war eine Einzeldosisstudie zum Vergleich von ILARIS mit Placebo über 4 Wochen.

Abweichende Laborwerte (SJIA)

Hämatologie

Über verringerte Leukozytenzahlen ($\leq 0.8 \times$ untere Normgrenze) wurde bei 5 Patienten (10.4%) in der ILARIS-Gruppe berichtet, im Vergleich zu 2 (4.0%) in der Placebo-Gruppe.

Eine vorübergehende Abnahme der absoluten Neutrophilenzahl auf weniger als $1 \times 10^9/L$ wurde für 3 Patienten (6.0%) in der ILARIS-Gruppe berichtet, im Vergleich zu 1 Patient (2.0%) in der Placebo-Gruppe. Ein Fall mit einer Neutrophilenzahl $< 0.5 \times 10^9/L$ wurde in der ILARIS-Gruppe beobachtet und keiner in der Placebo-Gruppe.

Eine milde ($<$ untere Normgrenze und $> 75 \times 10^9/L$), vorübergehende Abnahme der Thrombozytenzahl wurde in 3 (6.3%) mit ILARIS behandelten Patienten versus 1 (2.0%) Placebo-behandeltem Patient beobachtet.

Lebertransaminasen

Hohe Alanin-Aminotransferase- und/oder Aspartat-Aminotransferase-Werte ($> 3 \times$ obere Normgrenze) wurden bei 2 (4.1%) ILARIS-behandelten Patienten berichtet und bei 1 (2.0%) Placebo-Patienten. Alle Patienten hatten bei der nächsten Kontrolle normale Werte.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die gemäss Fachinformation 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.

Es sind deshalb folgende Dosierungsstärken/Packungsgrössen vorgesehen:

- ILARIS 150 mg/ml, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung / 1 Durchstechflasche
- ILARIS 150 mg/ml, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Injektionskit)/1 Durchstechflasche

Medizinischer Bedarf

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

Ohne zugelassene, zielgerichtete Behandlung steht den **TRAPS- und HIDS/MKD-** und Standardtherapie-resistenten **FMF-**Patienten keine Therapieoption zur Verfügung.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG die Grundlagen zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Zweckmässigkeit des Arzneimittels, des therapeutischen Quervergleichs und des Innovationszuschlags sowie den durchschnittlichen Fabrikabgabepreis der Referenzländer.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit der 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. 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 des Krankenversicherers mit vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes zur Behandlung von aktiver sJIA bei Patienten ab 2 Jahren, die auf die vorangehende Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAIDs) und systemischen Kortikosteroiden unzureichend angesprochen haben. ILARIS kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht 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 JIRcohorte (www.jircohorte.ch) zu erfassen. Voraussetzung für eine Weiterbehandlung nach 6 Monaten ist das Ansprechen auf die Behandlung mit ILARIS. Für eine erneute Weiterbehandlung nach 6 Monaten ist erneut eine Kostengutsprache des Krankenversicherers mit vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes einzuholen.

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.

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

Patienten mit TRAPS, MKD/HIDS und FMF sind im Register JIRcohorte (www.jircohorte.ch) zu erfassen.

- Es gibt keinen therapeutischen Quervergleich mangels zugelassener Therapiealternativen in der Hauptindikation (SJIA) noch in den neuen Indikationen.
- Aufgrund des durchschnittlichen Fabrikabgabepreises der Referenzländer: Fr. 11'841.96
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Durchstechflasche 150 mg	Fr. 11'841.96	Fr. 12'384.00
Durchstechflasche 150 mg (Injektionskit)	Fr. 11'841.96	Fr. 12'384.00

5 Die Änderung der Limitierung ist befristet bis zum 30. September 2020.