

De Nederlandse Zorgautoriteit NZa
T.a.v. mr. drs. T.W. Langejan
Postbus 3017
3502 GA Utrecht

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum
9 december 2010

Ons kenmerk
ZORG/ZA/2010140011

Behandeld door
W. Goettsch

Doorkiesnummer
(020) 797 8057

Onderwerp
canakinumab (Ilaris®)

Geachte heer Langejan,

Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft de adviesaanvraag inzake canakinumab (Ilaris®) afgerond. De Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) heeft deze adviesaanvraag in het kader van de beleidsregel "Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen" bij CVZ gedeponneerd in een brief van 25 juni 2010 (10.2074/RP/LVDT). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft gerapporteerd over de farmacotherapeutische waarde, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets van canakinumab (Ilaris®) bij de indicatie "Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes" (CAPS).

De eindconclusie van de CFH inzake de farmacotherapeutische waarde luidt: Bij de behandeling van CAPS heeft canakinumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van anakinra. Belangrijke overwegingen daarbij zijn dat voor canakinumab in tegenstelling tot voor anakinra de werkzaamheid in een gecontroleerd onderzoek is aangetoond en dat canakinumab officieel is geregistreerd voor deze indicatie als weesgeneesmiddel. Verder heeft canakinumab het voordeel dat het maar eenmaal per 8 weken via een subcutane injectie kan worden gegeven in tegenstelling tot de dagelijkse s.c. injecties met anakinra met een grote kans op voorbijgaande reacties op de injectieplaats.

Jaarlijks zullen 39 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met canakinumab. De kosten per behandeling bedragen €66.000 op jaarbasis. De geprognosticeerde kosten voor canakinumab bedragen per jaar €2.574.000. Het kosten criterium voor opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen bedraagt €600.000 per academisch ziekenhuis. Uit de aanvraag blijkt dat CAPS patiënten in twee expertise centra behandeld worden, te weten UMCN en ErasmusMC. De drempel voor opname is dan €1.200.000. De kostenprognose voor canakinumab voldoet aan het kosten criterium en canakinumab komt in aanmerking voor voorlopige opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen.

De ingediende Vraagstelling doelmatigheidsonderzoek is door het CVZ beoordeeld en voldoet qua indeling en opzet aan de CVZ richtlijnen voor het doen van uitkomstenonderzoek. Het CVZ is echter van mening dat het voorstel voor uitkomstenonderzoek inhoudelijk nog verder uitgewerkt dient te worden opdat na 4 jaar voldoende gegevens beschikbaar kunnen komen voor een beoordeling van de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing in de praktijk.

De doelmatigheidsindicatie ontbreekt. De CFH is van mening dat op basis van de registratie studie een inschatting van de doelmatigheid mogelijk is, inclusief uitwerking van het T=0 model, waarbij de kritische parameters die de doelmatigheid beïnvloeden inzichtelijk worden.

CVZ concludeert dat op basis van de farmacotherapeutische waarde en de kostenprognose de NZa canakinumab (Ilaris®) aan de beleidsregel Weesgeneesmiddelen in de academische ziekenhuizen kan toevoegen.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

cc Reineke Poll (NFU)

Farmacotherapeutisch rapport canakinumab (Ilaris®) bij de indicatie “Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes” (CAPS)

Canakinumab [poeder voor oplossing voor s.c. injectie]

Geregistreerde indicatie. “Ilaris is geïndiceerd voor de behandeling van “Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes” (CAPS) bij volwassenen, jongeren en kinderen van 4 jaar en ouder met een lichaamsgewicht boven 15 kg, waaronder:

- “Muckle-Wells Syndrome” (MWS),
- “Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease” (NOMID) / “Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome” (CINCA),
- Ernstige vormen van “Familial Cold Autoinflammatory Syndrome” (FCAS) / “Familial Cold Urticaria” (FCU) die meer tekenen en symptomen vertonen dan de door kou geïnduceerde urticariële huiduitslag.”¹

Dosering. 150 mg voor CAPS-patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg en 2 mg/kg voor CAPS-patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 15 kg en ≤ 40 kg. 1x per 8 weken toegediend.¹

Werkingsmechanisme. Canakinumab is een humaan monoclonaal anti-humaan interleukine-1 bèta (IL-1 bèta) antilichaam van het IgG1/κ isotype. Canakinumab bindt specifiek aan humaan IL-1 bèta en neutraliseert hierdoor de werking van humaan IL-1 bèta. IL-1 bèta is een pro-inflammatoire cytokine, welke als reactie op verwondingen en ontstekingen door mononucleaire fagocyten wordt geproduceerd.¹

Bijzonderheden. Canacinumab is geregistreerd als weesgeneesmiddel.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. In een klinisch onderzoek bij patiënten met CAPS is canakinumab werkzaamere dan placebo in het reduceren van CAPS gerelateerde symptomen. Daarnaast vertoont canakinumab behandeling een trend tot verbetering van de kwaliteit van leven. Lange termijn effecten zijn onbekend. Canakinumab is niet direct vergeleken met anakinra in klinisch onderzoek. Omdat gegevens over de werkzaamheid van anakinra uit gecontroleerd onderzoek bij patiënten met CAPS ontbreken kan geen uitspraak worden gedaan over een verschil in gunstige effecten met canakinumab.

Ongunstige effecten. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen van canakinumab behandeling waren infecties en vertigo. Bij anakinra behandeling treedt vertigo niet op, maar treden zeer vaak reacties op de injectieplaats op (erytheem, ecchymose, ontsteking en pijn). Het bijwerkingenprofiel van canakinumab en anakinra behandeling komt voor het merendeel overeen.

Ervaring. De ervaring met canakinumab bij de indicatie CAPS komt overeen met de ervaring bij deze indicatie met anakinra. Met anakinra is meer ervaring opgedaan bij een andere indicatie.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van canakinumab is beperkt bij actieve, ernstige infecties. Anakinra kan niet worden toegepast bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. De toepasbaarheid van deze middelen komt verder overeen.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van canakinumab (1 s.c. injectie per 8 weken) is groter dan dat van anakinra (dagelijkse s.c. injectie).

Eindconclusie. Bij de behandeling van CAPS heeft canakinumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van anakinra. Belangrijke overwegingen daarbij zijn dat voor canakinumab in tegenstelling tot voor anakinra de werkzaamheid in een gecontroleerd onderzoek is aangetoond en dat canakinumab officieel is geregistreerd voor deze indicatie als weesgeneesmiddel. Verder heeft canakinumab het voordeel dat het maar eenmaal per 8 weken via een subcutane injectie kan worden gegeven in tegenstelling tot de dagelijkse s.c. injecties met anakinra met een grote kans op voorbijgaande reacties op de injectieplaats.

1. Aandoening

Symptomen.

Het Cryopyrinegeassocieerde periodiekekoortsspectrum (CAPS) wordt gekenmerkt door levenslang terugkerende symptomen die zich bijna dagelijks voordoen. Het spectrum van CAPS omvat het milde familiale koudegeïnduceerde auto-inflammatoire syndroom (FCAS), het Muckle-Wellssyndroom (MWS) en het zeer ernstige "chronic infantile-onset neurological cutaneous articular" (CINCA)-syndroom. Tussen deze fenotypen bestaat klinische overlap. Regelmatig (dagelijks voor FCAS patiënten) treden koortsaanvallen op, die gepaard gaan met huiduitslag (pseudo urticaria of urtica) en arthalgie. Overige vaak gerapporteerde symptomen zijn hoofdpijn, spierpijn, zweten, slaperigheid, misselijkheid en extreme dorst. De arthalgie kan bij MWS en CINCA de vorm van artritis aannemen. Het CINCA-fenotype kent daarnaast epifysaire overgroei wat leidt tot deformaties van de grote gewrichten, het optreden van een zadelneus en micrognathie. Oogverschijnselen lopen uiteen van conjunctivitis bij de lichte vormen tot uveitis anterior en ontsteking van de papil bij de CINCA patiënten, met blindheid tot gevolg. Progressieve perceptieve doofheid ontwikkelt zich bij 60% of meer van de patiënten met MWS of CINCA. Bij het CINCA-fenotype kan chronische aseptische meningo-encefalitis leiden tot intracranieële drukverhoging, epilepsie, focale uitval en mentale retardatie. Systemische amyloïdosis (wat vooral effect heeft op de nieren) is meestal fataal binnen 5 tot 10 jaar na aanvang. Deze manifesteert zich bij 25% van de MWS en CINCA patiënten. ^{2,3,14}

Ontstaanswijze. CAPS is een zeldzame genetische (autosomaal-dominante en *de novo*-mutaties) auto-inflammatoire aandoening. Mutaties bevinden zich in het *cold-induced autoinflammatory syndrome 1 (CIAS1)* gen, dat het eiwit NALP3 (= NLRP3) oftewel cryopyrin codeert. Gemuteerd NALP3 leidt tot ongeremde caspase 1 activatie en IL-1 β overexpressie. Hierdoor ontstaan herhaaldelijke aanvallen van systemische ontstekingen met daarbij verhoogde synthese van eiwitten als het serum amyloïd A (SAA). Constante overproductie van SAA leidt tot de ontwikkeling van amyloïd vezel afzettingen in organen en tot de ontwikkeling van AA amyloïdosis.^{2,3} Daarnaast zijn er patiënten zonder *CIAS1* genmutaties, maar die wel een duidelijk klinisch beeld vertonen.⁴

Prevalentie/incidentie. In juni 2010, waren 39 patiënten (30 volwassenen en 9 kinderen) in Nederland gediagnosticeerd met CAPS. Volgens veldpartijen en een nederlandse overzichtsartikel¹⁴ hebben de meeste CAPS patiënten MWS; FACS en CINCA komen slechts sporadisch voor.

Ernst. FCAS is mild van aard, MWS is een tussenvorm en CINCA is zeer ernstig.

FCAS patiënten hebben een normale levensverwachting, maar dagelijks last van non-specifieke symptomen. Van de MWS patiënten lijdt de meerderheid constant aan de symptomen. Ongeveer 20% van de CINCA (NOMID) patiënten sterft voor het 18e levensjaar. Patiënten ouder dan 18 lijden aan diverse ernstige complicaties. Een kwaliteit van leven vragenlijst toonde dat de meeste achteruitgang was ervaren op fysieke domeinen als algehele gezondheid, fysiek functioneren, sociale emotionele/gedrags beperkingen en lichaamspijn en ongemak.^{2,3}

Behandeling. Behandeling bestaat uit beheersing van acute aanvallen en van lange termijn complicaties. Bij acute aanvallen richt de behandeling zich op de inflammatoire symptomen en de afname van de duur van de aanvallen. Bij lange termijn complicaties is het doel de vermindering van het aantal en de ernst van de aanvallen en het voorkomen van ernstige complicaties. Niet specifieke geneesmiddelen zijn NSAID's en glucocorticosteroiden. NSAID's verlichten de pijn in gewrichten en corticosteroiden bestrijden koorts, verminderen ontstekingen en pijn die geassocieerd is met de acute koortsaanvallen. Corticosteroiden hebben geen effect op huidlaesies, gewrichtsaandoeningen of de frequentie van de koortsaanvallen. Naast niet-specifieke medicijnen zijn drie IL-1 specifieke geneesmiddelen op de markt in Nederland, nl. anakinra, riloncept en canakinumab. Anakinra is niet geregistreerd voor de indicatie CAPS, maar het is wel beoordeeld als rationale therapie gebaseerd op case reports⁵. Anakinra is een humane interleukine-1 receptor antagonist, die de binding van IL-1 α en IL-1 β aan deze receptor blokkeert. Riloncept is een fusie eiwit met IgG1 en het bindt aan zowel IL-1 β als IL-1 α waardoor het de binding van deze eiwitten aan de IL-1 receptor blokkeert. Daarnaast bindt riloncept aan IL-1Ra, wat een antagonist is van de IL-1 receptor. Riloncept is geregistreerd voor de behandeling van CAPS (FCAS en MWS) bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar.^{2,3,12,13}

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Aangezien canakinumab in aanmerking komt voor de behandeling van ernstige vormen van CAPS, komen NSAID's en glucocorticosteroiden niet in aanmerking voor de vergelijkende behandeling. Anakinra en rilonacept komen wel in aanmerking voor behandeling van patiënten met ernstige vormen van CAPS. Anakinra is niet geregistreerd voor CAPS, maar eerder heeft de CFH geoordeeld dat anakinra wel voor vergoeding in aanmerking komt voor deze indicatie (obv zelden voorkomen, werkzaamheid wetenschappelijk onderbouwd, geen behandeling mogelijk met enig ander middel dat in Nederland voor die indicatie is geregistreerd). Rilonacept is daarentegen nog niet eerder beoordeeld door CVZ en net als canakinumab pas voor de Nederlandse markt geregistreerd op 23 oktober 2009. Om die reden kan worden aangenomen dat anakinra op dit moment de gebruikelijke behandeling is; dit wordt ook bevestigd door de veldpartijen. Daarom wordt de therapeutische waarde van canakinumab in dit rapport bepaald door de vergelijking met anakinra.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 09-07-2010 en op 09-08-2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: (familial cold autoinflammatory syndrome OF neonatal-onset multisystem inflammatory disease OF NOMID OF cryopyrin associated periodic syndrome OF muckle wells OF cinca) AND (anakinra OR kineret OR rilonacept OR arcalyst). Er werd een relevante trial gevonden die niet in het dossier aanwezig was: Lepore et al. 2010. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^o auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten	stat. analyse (ITT/PE)
		aantal	kenmerken				
Lachmann (2009) [5] ⁶	prospectief, dubbel geblindeerd, placebo-gecontroleerd	31-35	leeftijd: 9-74 (gem. 33-34) CAPS en <i>NLAP3</i> mutatie, mochten vooraf met canakinumab, anakinra of rilonacept behandeld zijn	I = 1x canakinumab II = canak. of placebo 1x per 8 weken III = canak. 1x/8 weken	I = 8 weken II = 24 weken III = 16 weken totaal = <u>48 weken</u>	1. Terugval (relapse) van CAPS gedurende de behandeling. 2. Aantal patiënten met een complete reactie in deel I; waarden voor ontstekings-markers; algehele beoordeling door artsen en patiënten	Stratified Fisher's exact test. Cox proportional-hazards regressie model, Kaplan-meier en Wilcoxon rank-som test.
Leslie (2006) [26] ⁷	retrospectieve review, open-label	15	leeftijd onbekend CAPS en <i>NALP3</i> mutatie	15 patiënten kregen anakinra behandeling	mediaan <u>17,7 maanden</u>	fenotype; genotype; histologische huid bevindingen; reactie op behandeling	-
Ross (2008) [27] ⁸	prospectief, open-label	8	leeftijd 29-77 FCAS symptomen <i>NALP3</i> mutatie	2 weken voorbehandeling 4 weken 100mg anakinra 2 weken geen medicatie	<u>8 weken</u>	waarden voor ontstekingsmarkers ; beoordelingen door patiënten; complete reactie	-
Lepore (2010) ⁴	prospectief, open-label	14 van 20	leeftijd 2-43 (gem. 12.1 jaar) CINCA of MWS	anakinra 1 mg/kg/dag	37,5 maanden	lange termijn effectiviteit en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven	-
Hoffman (2008) [20] ⁹	2 studies, studie I = dubbelgeblindeerd, gerandomiseerd studie IIa = enkelgeblindeerd studie IIb = dubbelgeblindeerd met mogelijkheid tot uittreden	47	leeftijd ≥ 18 jaar FCAS of MWS <i>NALP3</i> mutatie	3 weken I = 1x rinolacept. of placebo IIa = rinolacept IIb = rinolacept of placebo	I = 6 weken IIa = 9 weken IIb = 9 weken totaal = <u>24 weken</u>	gem. verand. in essentiële symptomen afgeleid uit de DHAF vragenlijst	conditionele sequentie van hypothese testen, ANCOVA en Fisher

DHAF = een gevalideerde vragenlijst over ziekte gerelateerde symptomen (uitslag, koorts/rillingen, gewrichtspijn, last van de ogen, vermoeidheid) die patiënten zelf invullen.

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

1 ^o auteur en jaar van publicatie	reden van verwerpen
Goldbach-Mansky R et al. 2008	Dit is een dose-finding studie.
"Case reports"	Studies met grotere opzet zijn beschikbaar.

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel	uitgevende instantie
EPAR CHMP assessment report for ILARIS	EMA, Londen
Expert opinie behandelaren "cypropyrin associated periodic syndromes" patiënten.	Appendix 3 van het dossier

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van canakinumab is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Percentage patiënten met een recidief van CAPS, "C-reactive protein" (CRP) en SAA waarden. Beoordelingen door artsen, beoordelingen door patiënten.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten Het percentage patiënten bij wie een complete reactie optreedt en hoe snel na de start van de behandeling dit optreedt. De waarden voor de ontstekingsmarkers CRP en SAA.

Algemene beoordelingen door artsen en patiënten. Lange termijneffecten op de vermindering of het voorkomen van amyloidosis en orgaanschade door het ontstekingsproces.

Evidentie.

Tabel 4. Gunstige effecten van canakinumab in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met CAPS, 48 weken behandeling Lachmann 2009

	studie ACZ885		p
	canakinumab (n = 15)	placebo (n = 16)	
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
het aantal patiënten met een recidief van CAPS gedurende canakinumab behandeling in deel 2 (%)	0 (0%)	13 (81%)	<0,001
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
het aantal patiënten met een complete response in deel 1 van het onderzoek* (%)	34* (97%)	n.v.t.**	n.v.t.
mediane waarden van ontstekingsmarkers t.t.v. eind deel 2			
CRP (bereik)	2,3 (0,2-15,1)	24,4 (3,1-104,8)	<0,001
SAA (bereik)	6,1 (0,0-38,9)	43,4 (3,1-560,0)	<0,002
algemene beoordelingen door <u>artsen</u>			
afwezigheid van ziekteactiviteit t.t.v. eind deel 2 (%)	8 (53%)	0 (0%)	<0,001
afwezigheid van huiduitslag t.t.v. eind deel 2 (%)	14 (93%)	5 (31%)	<0,001
algemene beoordelingen door <u>patiënten</u>			
afwezigheid van symptomen t.t.v. eind deel 2 (%)	6 (40%)	0 (0%)	=0,28

* het aantal patiënten, dat aan deel 1 deelnam is 35, hiervan gingen 31 patiënten door naar deel 2.

t.t.v. = ten tijde van

** In deel 1 werd geen placebobehandeling gegeven.

CRP= "C-reactive protein"

SAA = "serum amyloid A"

Canakinumab:

De registratie van canakinumab als weesgeneesmiddel berust volgens het EPAR op de gegevens bij totaal 104 patiënten met CAPS. Het gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek van Lachmann et al (n=35) staat hieronder beschreven. Daarnaast berust de registratie op 2 open onderzoeken (niet gepubliceerd) die zijn opgenomen in het EPAR:

- **studie A2012** (n=34): dosefinding studie; uitkomst: effectiviteit, veiligheid

- **studie D2306** (n=98, waarvan 44 canakinumab naïeve patiënten); uitkomst: langetermijn respons [afwezigheid van terugval], veiligheid. In het EPAR wordt een interim-analyse beschreven.

Deze open studies worden verder niet besproken in dit rapport.

Lachmann et al. 2009⁶

In deze 48 weken durende, gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde studie werd canakinumab als ontstekingsremmer ingezet en vergeleken met placebobehandeling. De behandeling bestond uit 1 injectie met 150 mg canakinumab (of 2 mg/kg bij patiënten ≤ 40 kg) of placebo per 8 weken.

Kenmerken onderzoek: 35 patiënten met actieve CAPS en een *NLRP3* mutatie, gemiddelde leeftijd 34 jaar, tot 8 weken vooraf mochten patiënten met IL-1 specifieke geneesmiddelen behandeld worden. De studie bestond uit 3 fasen. Fase 1: een open-label fase van 8 weken, waarin alle patiënten canakinumab behandeling kregen. Fase 2: dubbelgeblindeerd deel van 24 weken met een canakinumab- en een placebo-arm. Fase 3: een open-label fase van 16 weken met canakinumab behandeling.

Primair eindpunt: Terugval (relapse) van CAPS gedurende de canakinumab behandeling t.o.v. placebobehandeling in fase 2.

Secundaire eindpunten: Het aantal patiënten met een complete reactie in onderdeel 1, waarden voor ontstekingsmarkers, algehele beoordeling door artsen en patiënten, veiligheid en tolereerbaarheid.

Resultaten (tabel 4): Het aantal patiënten met een recidief van CAPS was in de canakinumab groep 0/15 t.o.v. 13 (81%) in de placebo-arm. In deel 1 van de studie had 34/35 patiënten een volledige reactie. Aan het eind van deel 2 waren de waarden voor CRP en SAA gedaald tot normaalwaarden in de canakinumab-arm, maar verhoogd in de placebo-arm. De beoordelingen door artsen gaven statistisch significante verbeteringen aan voor de ziekteactiviteit en huiduitslag bij canakinumab behandeling t.o.v. placebo. Bij de patiënten beoordelingen werd geen statistisch significant verschil bereikt, aangezien 4/15 (27%) patiënten aangaven ernstige symptomen te hebben. Artsen gaven aan dat deze niet gerelateerd waren aan CAPS.

Tabel 5. Gunstige effecten van canakinumab en anakinra en rilonacept, bij patiënten met CAPS^{6,7,8,4,9}.

	<i>canakinumab</i> (n = 35)	<i>anakinra</i> (n=37 in 3 studies)	<i>rilonacept</i> (n=47)
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
percentage patiënten met complete reactie	(n=35) 34/35 (=97%)* in deel 1 (n=15) 6/15 (=40%) in deel 2 (wel is de huiduitslag verdwenen in 93% van de patiënten)	100% ⁷	niet bekend 70% van de patiënten bereikte een vermindering van de symptomen van meer dan 75%
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
mediane waarde van CRP (mediane uitgangswaarde)	2,3 mg/L na 8 weken (afname 89%) 20 mg/L	2 mg/L (binnen 1 week) (afname 95%) 41 mg/L ⁷	1,3 mg/L na 6 weken (afname 94%) 20,1 mg/L
mediane waarde voor SAA (mediane uitgangswaarde)	6,3 mg/L na 8 weken (afname 87%) 48,9 mg/L	5 mg/L (binnen 1 week) (afname 95%) (99,5 mg/L) ⁷	2,5 mg/L na 6 weken (afname 95%) 49,5 mg/L
beoordeling door artsen	afwezigheid van ziekteactiviteit t.t.v. eind deel 2: 8 (53%) afwezigheid van huiduitslag t.t.v. eind deel 2: 14 (93%)	remissie van het nefrotisch syndroom trad op binnen 8 tot 33 maanden in 3 patiënten van de 6 die AA amyloidosis hadden. ⁷ Papilloedema genas volledig in 3 van de 7 patiënten met deze aandoening. ⁴ De afwijkingen mentale retardatie, gehoorverlies en fibreuze dysplasie bleven stabiel. ⁴	5,6 naar 1,5
beoordeling door patiënten	afwezigheid van symptomen t.t.v. eind deel 2: 6 (40%)	(n=8) alle symptomen verdwenen binnen 24 uur na de eerste anakinra injectie ^{**8}	3,6 naar 0,9
* 1 patiënt had moeite met zelfinjectie ** uit de Ross et al. 2008 studie CRP= "C-reactive protein" SAA = "serum amyloïd A "			

Anakinra:

Leslie et al. 2006⁷

In deze retrospectieve, 17,7 maanden durende (bereik 1-39,1) studie werd anakinra als ontstekingsremmer ingezet. De behandeling bestond uit 100 mg anakinra/dag welke werd verlaagd tot 20-50 mg/dag. Voorheen waren de patiënten behandeld met middelen die niet IL1 specifiek waren, zoals corticosteroïden, ciclosporine A en mycophenolate mofetil.

Kenmerken onderzoek: 15 patiënten met actieve CAPS en een *NLRP3* mutatie. De studie bestond uit open-label behandeling met anakinra.

Primaire eindpunten: fenotypische en genetische bevindingen en histologische bevindingen van de huid en reactie op de behandeling met anakinra.

Resultaten (tabel 5): Alle behandelde patiënten bereikten serologische remissie en geheel herstel van koorts, huiduitslag, conjunctivitis en reumatische symptomen zonder bijwerkingen. Van de 4 patiënten met AA amyloïdosis, kreeg 1 patiënt een niertransplantaat. De overige 3 patiënten bereikten remissie van hun nefrotische syndroom. De mediane waarden van CRP en SAA namen af met 95% (resp. 41 naar 2 en van 99,5 naar 5 mg/L).

Ross et al. 2008⁸

In deze prospectieve, open-label 8 weken durende studie, kregen patiënten een dagelijkse behandeling met 100 mg anakinra.

Kenmerken onderzoek: 8 patiënten met actieve CAPS en een *NLRP3* mutatie. De studie bestond uit 2 weken voorbehandeling (zonder anakinra), 4 weken anakinra behandeling en tot slot 2 weken zonder medicatie. Patiënten ondergingen blootstelling aan koude en 2 uur later werden de symptomen genoteerd. Ook werden patiënten dagboeken bijgehouden en de labwaarden voor CRP en SAA bepaald.

Eindpunten: effectiviteit en veiligheid.

Resultaten (tabel 5): Patiënten dagboeken gaven aan dat alle symptomen van FACS verdwenen in elke patiënt binnen 24 uur na anakinra injectie. Alle patiënten bleven vrij van symptomen gedurende de 4 weken behandelingsduur. Gedurende anakinra behandeling bleven patiënten vrij van symptomen na blootstelling aan koude i.t.t. voor en na de behandelperiode. De waarden voor CRP daalde gemiddeld met -14,38 gedurende de behandeling en namen daarna toe met 15,19 mg/L.

Lepore et al. 2010⁴

Vanaf september 2004 werden 20 CAPS patiënten (gemiddelde leeftijd was 12,1 jaar, bereik 2-43 met 17 pediatrie patiënten) opgenomen in een register en vergeleken met een pediatrie controlegroep. Patiënten kregen open-label behandeling met een startdosering van 1 mg/kg/dag anakinra. De mediane tijd van opvolging was 37,5 maanden (bereik 12-54 maanden).

Kenmerken onderzoek: 14 van de 20 patiënten met actieve CAPS en MWS of CINCA diagnoses kregen anakinra behandeling.

Eindpunten: lange termijn effectiviteit en gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven.

Resultaten (tabel 5): Uitslagen over kwaliteit van leven staan verwerkt in de paragraaf "kwaliteit van leven" op pag. 9. Huiduitslag, koorts en artritis verdwenen binnen een paar dagen zonder relapse bij alle patiënten. Waarden voor ontstekingsmarkers normaliseerden. Aanvallen van hoofdpijn namen snel significant in frequentie af. Papilloedema genas volledig in 3 van de 7 patiënten met deze aandoening. De afwijkingen mentale retardatie, gehoorverlies en dysplasie in de botten bleven stabiel. De groeifwijkingen die aanwezig waren bij de aanvang van de therapie, werden niet hersteld gedurende de therapie. Geen nieuwe ziekte afwijkingen traden op bij patiënten met anakinra behandeling. In 5 patiënten werd de dosering van anakinra verhoogd. In de controlegroep met 5 patiënten die geen anakinra behandeling maar NSAIDs kregen, bleven de dagelijkse huiduitslag en aanvallen van artritis en hoofdpijn aanhouden. Gehoorverlies of verslechtering trad bij 3 van deze 5 patiënten op. Eén patiënt uit de controle groep ontwikkelde papillema. Waarden van ontstekingsmarkers bleven hoog in de controle groep.

Rilonacept

Hoffman et al. 2008⁹

In deze 24 weken durende, gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde studie werd rilonacept als ontstekingsremmer ingezet en vergeleken met placebobehandeling. De behandeling bestond uit 1 injectie met 160 mg rilonacept of placebo per week.

Kenmerken onderzoek: 47 patiënten met actieve CAPS en een *NLRP3* mutatie, gemiddelde leeftijd 46-56 jaar. De studie bestond uit 3 fasen. Fase 1: een dubbelgeblindeerd deel van 6 weken, met een rilonacept- en een placebo-arm. Fase 2, deel A: enkelgeblindeerd deel van 9 weken, waarin patiënten met rilonacept werden behandeld. Fase 2, deel B: een dubbelgeblindeerd, placebogecontroleerd deel van 9 weken, met uittreedprocedure.

Primair eindpunt: Reductie van het gemiddelde van de samengestelde score in de rilonacept arm versus de placebo arm.

Secundaire eindpunten: Aantallen dagen met ziekte opkomst, maximale score voor alle symptomen en scores per symptoom, globale beoordeling door de arts, globale beoordeling door de patiënt, beperking van dagelijkse activiteiten, CRP en SAA waarden.

Resultaten (tabel 5): De samengestelde score nam in deel 1 in de rilonacept arm af met 84% t.o.v. 13% in de placebo arm ($p < 0,0001$). Ook op alle overige eindpunten werden in deel 1 bij rilonacept behandeling significante afnames gevonden. In deel 1 was de afname in CRP 94% in de rilonacept arm versus 13% in de placebo arm (resp. 20,1 -> 1,3 en 25,2 -> 21,8). De afname in SAA was 95% in de rilonacept arm en 37% in de placebo arm (resp. 49,5 -> 2,5 en 63,5 -> 39,7 mg/L).

In Studie 2, deel B namen de waarden van CRP en SAA in de placebo arm statistisch significant toe, maar in de rilonacept arm trad na 9 weken geen statistisch verschil op.

Kwaliteit van leven

De EPAR van canakinumab maakt melding van metingen van kwaliteit van leven. De HAQ score toont nagenoeg geen verschil in de canakinumab arm versus de placebo arm (pag. 28 van 43). De epar gaf aan dat ongecontroleerde studies wel algemene trends tot verbetering in kwaliteit van leven toonden (pag. 31 van 43).¹³

In de recente anakinra studie staat dat behandeling van 13 pediatrische patiënten leidde tot een grotere verbetering in het fysieke domein (van mediaan $38 \pm 11,8$ SD naar $52,2 \pm 4,5$ SD; $p < 0,001$) dan het psychosociale deel (van mediaan $43,8 \pm 8,2$ SD naar $47,8 \pm 8,4$; $p < 0,05$). Fysieke activiteiten waren bijna geheel tot normale niveaus (=50) gebracht.⁴

Uitval van patiënten in het klinisch onderzoek

In de canakinumab studie zijn 4 van de 35 patiënten niet doorggegaan na de canakinumab behandeling van deel 1 naar het gerandomiseerde deel 2. De EPAR geeft aan dat één patiënt lagere canakinumab concentraties had, wat mogelijk kwam door suboptimale toediening. De overige 3 patiënten hadden een initiële respons, maar vielen uit wegens onvoldoende therapeutisch effect.

In de rilonacept studie volbrachten 44 van de 47 patiënten de studie.

In de drie anakinra studies was er geen uitval van patiënten (totaal 37).

Discussie. Behandeling met canakinumab leidde tot vergelijkbare verandering in CRP en SAA niveaus als behandeling met anakinra of rilonacept. Het percentage patiënten met een complete reactie was wel hoger in de anakinra studies dan in de canakinumab en rilonacept studies. Anakinra toonde daarnaast bij enkele patiënten een gehele remissie van nefrotisch syndroom en geen symptomen na actieve stimulatie met koude. Het is opvallend dat in de anakinra studies geen uitval wordt gemeld. In de canakinumab studie is het therapeutische effect in enkele gevallen onvoldoende. De studies met anakinra waren echter openlabel studies, welke minder bewijskracht dragen dan gerandomiseerde, geblindeerde, placebogecontroleerde studies. Daarom kan geen voorkeur uitgesproken worden voor een van deze middelen.

Conclusie. In een klinisch onderzoek bij patiënten met CAPS is canakinumab werkzamer gebleken dan placebo in het reduceren van CAPS gerelateerde symptomen. Daarnaast vertoont canakinumab behandeling een trend tot verbetering van de kwaliteit van leven. Lange termijneffecten zijn onbekend. Canakinumab is niet direct vergeleken met anakinra in klinisch onderzoek. Omdat gegevens over de werkzaamheid van anakinra uit gecontroleerd onderzoek bij patiënten met CAPS ontbreken kan geen uitspraak worden gedaan over een verschil in gunstige effecten met canakinumab.

3b Ongunstige effecten

Tabel 6. Bijwerkingen van canakinumab en vergeleken behandelingen volgens 1B teksten.

	<i>canakinumab</i>	<i>anakinra</i>	<i>rilonacept</i>
meest frequent	<u>zeer vaak ($\geq 1/10$):</u> -nasofaryngitis -reactie op plaats van injectie <u>vaak ($\geq 1/100, < 1/10$):</u> -bovenste luchtweg infecties -virale infecties	<u>zeer vaak ($\geq 1/10$):</u> -hoofdpijn -reactie op de injectieplaats	<u>zeer vaak ($\geq 1/10$):</u> -hoofdpijn -reacties op de injectieplaats -infectie van de bovenste luchtwegen, sinusitis <u>vaak ($\geq 1/100, < 1/10$):</u> -vermoeidheid -infecties en parasitaire aandoeningen
ernstig	-infecties (vaak) -vertigo (zeer vaak)	-infecties (vaak) -neutropenie (vaak)	-bacteriële meningitis (soms)

Evidentie. Bij canakinumab toediening werden bovenste luchtweginfecties en nasofaryngitis het meest frequent gemeld als bijwerkingen. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren infecties en vertigo (deze laatste verdween ondanks voortzetting van de behandeling). Canakinumab leidde minder vaak tot reacties op de plaats van injectie dan anakinra en rilonacept. Bij canakinumab behandeling traden deze reacties bij 13% (2/15) van de patiënten op t.o.v. 6% (1/16) van de patiënten die placebo behandeling kregen.⁶ Van de patiënten in de rilonacept groep ervoer 48% reacties op de injectieplaats t.o.v. 13% in de placebo groep.⁹ Bij anakinra behandeling ervoer 71% van de patiënten reacties op de injectieplaats zoals erytheem, ecchymose, ontsteking en pijn t.o.v. 28% in de placebo groep (dit is vastgesteld in studies bij een andere indicatie dan CAPS).¹² Veldpartijen melden dat de pijnlijke roodheid na injectie met anakinra mogelijk wordt veroorzaakt door de toevoeging van citraat aan het injectiepreparaat. Hoofdpijn wordt niet genoemd als bijwerking in de 1B tekst van canakinumab, maar de EPAR gaf aan dat hoofdpijn bij de canakinumab CAPS studies zeer vaak voorkwam. Het is echter niet geheel duidelijk of het ontstaan van hoofdpijn gerelateerd is aan de behandeling met canakinumab, omdat hoofdpijn ook onderdeel van het ziektebeeld van CAPS kan zijn.^{4,11}

Discussie. Alhoewel neutropenie niet als bijwerking staat vermeld voor canakinumab, waarschuwt de 1B tekst van canakinumab hier wel voor. In de klinische studies is geen studiestop door de reactie op de injectieplaats gemeld voor de met anakinra behandelde patiënten. Wel is in de canakinumab studie is een patiënt gestopt omdat geen complete reactie bereikt was, welke mogelijk werd veroorzaakt door foutieve injectie. Samengevat leidt canakinumab behandeling tot minder reacties op de injectieplaats dan anakinra of rilonacept injecties, maar bij foutieve zelfinjectie (zie uitval van patiënten bij gunstige effecten) heeft dit bij canakinumab mogelijk langdurige gevolgen (EPAR).

Conclusie. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen van canakinumab behandeling waren infecties en vertigo. Bij anakinra behandeling treedt vertigo niet op, maar kunnen zeer vaak

reacties op de injectieplaats optreden. Het bijwerkingenprofiel van canakinumab en anakinra behandeling komt verder voor het merendeel overeen.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met canakinumab en vergeleken behandelingen*

	<i>canakinumab</i>	<i>anakinra</i>	<i>rilonacept</i>
<i>bepikt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	EU marktregistratie sinds 23-10-2009		EU marktregistratie sinds 23/10/2009
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		EU marktregistratie sinds 08/03/2002 voor andere indicatie (RA)	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt			

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie. De ervaring met canakinumab bij de indicatie CAPS komt overeen met de ervaring bij deze indicatie met de middelen rilonacept en anakinra. Met anakinra is meer ervaring opgedaan bij andere indicaties.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties:

- Canakinumab en rilonacept zijn beide gecontraïndiceerd voor actieve, ernstige infecties.
- Ernstige nierfunctiestoornissen is voor anakinra een contraïndicatie.

Specifieke groepen:

Pediatrie populatie:

- Canakinumab kan is aanbevolen bij kinderen ouder dan 4 jaar met een lichaamsgewicht van minimaal 15 kg.
- Rilonacept kan worden toegepast bij patiënten ouder dan 12 jaar.
- De 1B tekst geeft aan dat er onvoldoende gegevens zijn om anakinra aan te bevelen bij patiënten < 18 jaar. In 2010 is een onderzoek gepubliceerd dat effectiviteit van anakinra aantoonde bij pediatrie patiënten. Anakinra is daarom op basis van de stand van wetenschap en praktijk wel toepasbaar bij pediatrie patiënten.

Ouderen:

- Voorzichtigheid is geboden wegens beperkte klinische ervaring met canakinumab en rilonacept.
- Anakinra is onderzocht bij ouderen, maar voorzichtigheid is geboden omdat de incidentie van infecties bij ouderen over het algemeen hoger is.

Leverfunctiestoornis

- Canakinumab en rilonacept zijn hier niet bij onderzocht.
- Dosisaanpassing voor anakinra is niet vereist.

Nierfunctiestoornis

- Beperkte klinische ervaring van canakinumab of rilonacept bij deze groep.
- Bij patiënten met geringe nierfunctiestoornis is geen dosis aanpassing nodig van anakinra. Bij matige nierfunctiestoornis is voorzichtigheid aanbevolen.

Interacties:

Gelijktijdig gebruik met TNF-remmers wordt niet aanbevolen voor canakinumab, anakinra en rilonacept wegens verhoogd risico op ernstige infecties. Geen levende vaccins toedienen gelijktijdig met canakinumab, anakinra of rilonacept. IL-1 medieert onderdrukking van CYP450 expressie. Deze kan worden opgeheven door canakinumab of rilonacept toediening, indien noodzakelijk de individuele dosering van CYP450 gerelateerde middelen aanpassen. Bij anakinra toediening wordt hier niet voor gewaarschuwd.

Overig:

Anakinra heeft een waarschuwing dat de veiligheid en werkzaamheid bij chronische infecties niet zijn onderzocht en dat voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis of hogere gevoeligheid voor infecties.

Conclusie. De toepasbaarheid van canakinumab is beperkt bij actieve, ernstige infecties. Anakinra kan niet worden toegepast bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. De toepasbaarheid van deze middelen komt verder overeen.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van canakinumab en vergeleken behandelingen

	<i>canakinumab</i>	<i>anakinra</i>	<i>rilonacept</i>
toedieningswijze	s.c.	s.c.	s.c.
toedieningsfrequentie	1x per 8 weken	1x per dag	1x per week

Discussie. Gebruiksgemak van canakinumab is groter dan van anakinra of rilonacept. Er zijn echter geen substantiele aanwijzingen dat het grotere gebruiksgemak leidt tot een mindere uitval in het klinische onderzoek en dus tot significante verbetering van de effectiviteit van canakinumab ten opzichte van anakinra of rilonacept.

Conclusie. Het gebruiksgemak van canakinumab is groter dan van anakinra.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van CAPS heeft canakinumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van anakinra. Belangrijke overwegingen daarbij zijn dat voor canakinumab in tegenstelling tot voor anakinra de werkzaamheid in een gecontroleerd onderzoek is aangetoond en dat canakinumab officieel is geregistreerd voor deze indicatie als weesgeneesmiddel. Verder heeft canakinumab het voordeel dat het maar eenmaal per 8 weken via een subcutane injectie kan worden gegeven in tegenstelling tot de dagelijkse s.c. injecties met anakinra met een grote kans op voorbijgaande reacties op de injectieplaats.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

"Canakinumab (Ilaris®) heeft de Orphan Drug status en is geregistreerd voor de behandeling van "Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes" in Nederland.

Er zijn geen direct vergelijkende studies beschikbaar, maar op basis van een indirect vergelijk is het aannemelijk dat canakinumab een therapeutische meerwaarde heeft bij CAPS gerelateerde symptomen op basis van bijwerkingen, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Canakinumab is uiterst effectief, veilig en voorkomt complicaties op de lange termijn door normalisatie van ontstekingsmediatoren.

Wij stellen voor canakinumab op te nemen op de beleidsregel weesgeneesmiddelen."

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Canakinumab en rilonacept zijn beide geregistreerd als weesgeneesmiddel voor de indicatie CAPS. Anakinra is dit niet, maar dit middel is wel beoordeeld als rationele therapie.

In een klinisch onderzoek bij patiënten met CAPS is canakinumab werkzamer gebleken dan placebo in het reduceren van CAPS gerelateerde symptomen. Daarnaast vertoont canakinumab behandeling een trend tot verbetering van de kwaliteit van leven. Lange termijneffecten zijn onbekend. Canakinumab is niet direct vergeleken met anakinra in klinisch onderzoek. Omdat gegevens over de werkzaamheid van anakinra uit gecontroleerd onderzoek bij patiënten met CAPS ontbreken kan geen uitspraak worden gedaan over een verschil in gunstige effecten met canakinumab.

Bij de behandeling van CAPS heeft canakinumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van anakinra. Belangrijke overwegingen daarbij zijn dat voor canakinumab in tegenstelling tot voor anakinra de werkzaamheid in een gecontroleerd onderzoek is aangetoond en dat canakinumab officieel is geregistreerd voor deze indicatie als weesgeneesmiddel. Verder heeft canakinumab het voordeel dat het maar eenmaal per 8 weken via een subcutane injectie kan worden gegeven in tegenstelling tot de dagelijkse s.c. injecties met anakinra met een grote kans op voorbijgaande reacties op de injectieplaats.

Canakinumab kan worden opgenomen op de beleidsregel weesgeneesmiddelen.

5. Literatuur

1. Summary of Product Characteristics (SmPC) canakinumab (Ilaris®). 2009.
2. Stankovic K, Gateau G, Auto inflammatory syndromes: Diagnosis and treatment. Joint Bone Spine. 2007; 74(6):544-550.
3. Neven B, Prieur AM, Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. Nat Clin Pract Rheumatol. 2008; 4(9):481-489.
4. Lepore L, Paloni G, Caorsi R, et al. Follow-up and Quality of Life of Patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes Treated with Anakinra. J Pediatr 2010; aheadofprint, May 10.
5. Anakinra bij erfelijke auto-inflammatoire aandoening. CVZ, 27 november 2006
6. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Keummerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. N Engl J Med 2009; 360(23):2416-2425.
7. Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, et al. Phenotype, genotype and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. Arch Dermatol. 2006; 142(12):1591-1597.
8. Ross JB, Finlayson LA, Klotz PJ, et al. Use of anakinra (Kineret) in the treatment of familial cold autoinflammatory syndrome with a 16-month follow-up. J Cutan Med Surg 2008; 12(1): 8-16.
9. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. Arthritis Rheum 2008; 58(8): 2443-52.
10. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. Arthritis Rheum 2008; 58(8): 2432-42.
11. CHMP assessment report for ILARIS (EPAR canakinumab). 2009.
12. Summary of Product Characteristics (SmPC) anakinra (Kineret®) 2010.
13. Summary of Product Characteristics (SmPC) riloncept (Arcalyst®) 2010.
14. Frenkel J. Periodiekekoortssyndromen bij kinderen. Tijdschr Infect 2007; 2:22-30.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 november 2010.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 19 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage 1

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

CFH-advies

Canakinumab kan worden ingezet bij de behandeling van CAPS bij volwassenen en kinderen. Aangezien bij gelijke effectiviteit het gebruiksgemak van canakinumab groter is dan dat van anakinra heeft de behandeling met canakinumab de voorkeur ten opzichte van behandeling met anakinra.

Kostenprognose van opname van canakinumab (Ilaris®) in de beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen

1. Inleiding

De NFU heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de geprognosticeerde kosten voor het weesgeneesmiddel canakinumab (Ilaris®). Canakinumab is geïndiceerd voor de behandeling van 'Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes' (CAPS) bij volwassenen, jongeren en kinderen van 4 jaar en ouder met een lichaamsgewicht boven de 15 kg¹. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen vastgelegde kostencriterium. De toetsing van het kostencriterium vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling en de vraagstelling doelmatigheidstoets de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel weesgeneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het eventuele gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel
- de wijze waarop het geneesmiddel wordt gefinancierd

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

De eindconclusie van de CFH over de therapeutische waarde luidt als volgt: 'Bij de behandeling van CAPS heeft canakinumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van anakinra' (zie het farmacotherapeutische rapport).

Canakinumab is geïndiceerd voor de behandeling van 'Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes' (CAPS) bij volwassenen, jongeren en kinderen van 4 jaar en ouder met een lichaamsgewicht boven de 15 kg; waaronder:

- Ernstige vormen van 'Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)/ 'Familial Cold Urticaria (FCU) die meer tekenen en symptomen vertonen dan de door de kou geïnduceerde urticariële huiduitslag.
- 'Muckle-Wells Syndrome' (MWS)
- 'Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease' (NOMID)/ 'Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome' (CINCA)¹

2.2 Aantal patiënten

CAPS omvat een groep van zeldzame erfelijke auto-inflammatoire aandoeningen, die gekarakteriseerd worden door herhaaldelijke aanvallen van systemische ontstekingen. De aan cryopyrine gerelateerde syndromen kunnen naar mate van ernst van de ziekte worden onderverdeeld in: FCAS/ FCU; MWS; en NOMID/ CINCA. Het weesgeneesmiddel canakinumab (Ilaris®) is als eerste geneesmiddel geregistreerd voor de behandeling van CAPS.

De gebruikelijke behandeling van CAPS patiënten in Nederland bestaat momenteel uit het off-label toepassen van anakinra, dat als rationele farmacotherapie is aangewezen bij CAPS². Mogelijk zal een deel van de patiënten in de toekomst behandeld worden met het recent voor CAPS geregistreerde rilonacept. De registratie voor rilonacept is beperkter dan die voor canakinumab, namelijk alleen voor volwassenen en kinderen boven de 12 jaar met FCAS/FCU en MWS³. Betrouwbare gegevens over de incidentie en prevalentie van CAPS in Nederland zijn niet beschikbaar. Gezien de zeldzaamheid van de aandoening zijn mogelijk niet alle CAPS patiënten gediagnosticeerd en dus bekend.

Na een inventarisatie bij de behandelend specialisten in Nederland blijken er op dit moment 39 patiënten met CAPS te zijn gediagnosticeerd die in aanmerking komen voor behandeling met

canakinumab. Het zijn 30 volwassenen en 9 kinderen die momenteel onder behandeling zijn in de twee expertise centra: UMCN (25) en ErasmusMC (14). Een groot deel van de kinderen is gediagnosticeerd met CINCA.

De behandeling van CAPS concentreert zich in de twee expertise centra. In deze centra vindt de indicatiestelling CAPS plaats, start de behandeling en vindt een jaarlijkse controle van elke patiënt plaats. Ook het uitkomstenonderzoek zal vanuit deze centra worden aangestuurd. Verder zullen deze centra de logistiek (distributie canakinumab en registratie) en financiële afwikkeling alsmede de informatie voorziening (bijvoorbeeld richting zorgverzekeraars) centraal aansturen. Nadat een nieuwe patiënt is gediagnosticeerd en behandeling met canakinumab is gestart kan de vervolgbehandeling plaatsvinden in een ander ziekenhuis of eventueel thuis, dit alles onder auspiciën van de twee expertisecentra die de patiënt jaarlijks zien. Deze werkwijze wordt onderschreven door de behandelaren in UMCN en ErasmusMC alsmede UMCU (waar belangrijke klinische expertise in de behandeling an kinderen aanwezig is) en de in oprichting zijnde landelijke werkgroep auto-inflammatoire aandoeningen.

CAPS patiënten ontvangen canakinumab als onderdeel van de reguliere behandeling en niet in studieverband in Nederland.

In deze kostenprognose gaan we uit van **39** potentiële patiënten.

2.3 Dosering en duur van het gebruik

De aanbevolen dosering van canakinumab bedraagt 150 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg en 2mg/kg voor CAPS-patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 15 kg en ≤ 40 kg. Dit wordt iedere 8 weken toegediend als enkelvoudige dosering via subcutane injectie. CAPS is een chronische aandoening, behandeling is levenslang en betreft gemiddeld 6 injecties per jaar.

2.4 Kosten

De aanvrager geeft aan dat de apotheekinkoopprijs van canakinumab € 11.000 per flacon van 150 mg is. Voor de behandeling van een volwassen patiënt is 1 flacon per toediening nodig. Voor de behandeling van kinderen vanaf 4 jaar met een gewicht van 15 -40 kg is de dosering afhankelijk van het lichaamsgewicht, en bedraagt 30 mg bij een kind van 15 kg en 80 mg bij een kind van 40 kg. Voor de behandeling van kinderen is eveneens 1 flacon per toediening nodig, waarbij de spillagekosten aanzienlijk zijn. De fabrikant is bezig met het ontwikkelen van een kleinere flacon voor gebruik bij kinderen, teneinde de spillagekosten te verminderen. Deze flacon is waarschijnlijk eind 2010 beschikbaar.

De fabrikant geeft aan dat de kosten van behandeling voor CAPS patiënten die niet uitkomen met de gemiddelde 6 injecties canakinumab per jaar voor rekening van de fabrikant zullen zijn. De maximale kosten van behandeling per patiënt ten laste van het academische ziekenhuis zijn dus €66.000 per jaar.

3. Kostenprognose

Jaarlijks zullen 39 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met canakinumab. De kosten per behandeling bedragen €66.000 op jaarbasis. De geprognosticeerde kosten voor canakinumab bedragen per jaar €2.574.000.

Het kostencriterium voor opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen bedraagt €600.000 per academisch ziekenhuis. Uit de aanvraag blijkt dat CAPS patiënten in twee expertise centra behandeld worden, te weten UMCN en ErasmusMC. De drempel voor opname is dan €1.200.000. De kostenprognose voor canakinumab voldoet aan het kostencriterium en canakinumab komt in aanmerking voor voorlopige opname in de beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 november 2010.

4. Referenties

1. EMA, EPAR Canakinumab 2009.
2. CVZ. Anakinra bij erfelijke auto-inflammatoire aandoeningen. 2006.
3. EMA, EPAR Rilonecept 2009.

Vraagstelling doelmatigheidstoets canakinumab (Ilaris®) bij de indicatie CAPS

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel canakinumab (Ilaris®) voor de behandeling van CAPS. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Vraagstelling doelmatigheid	Wat is de doelmatigheid van canakinumab in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van CAPS (4 jaar na opname in de beleidsregel).
Patiëntenpopulatie	Patiënten met 'Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes' (CAPS). Te weten volwassenen, jongeren en kinderen van 4 jaar en ouder met een lichaamsgewicht boven de 15 kg; waaronder: <ul style="list-style-type: none">- Ernstige vormen van 'Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)/ 'Familial Cold Urticaria (FCU) die meer tekenen en symptomen vertonen dan de door de kou geïnduceerde urticariële huiduitslag.- 'Muckle-Wells Syndrome' (MWS)- 'Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease' (NOMID)/ 'Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome' (CINCA)!
Vergelijkende behandeling	Anakinra en/of rilonacept.
Effectiviteit	De effectiviteit is uitgedrukt in gewonnen levensjaren en utiliteiten.
Kosten	Directe medische kosten; indirect medische kosten, direct niet-medische kosten.
Incrementele kosteneffectiviteit	Kostenutiliteitsanalyse (incrementele kosten per gewonnen QALY).
Model	Geen T=0 model. Het T=4 model wordt of een 'discrete event simulation' of een Markov model. De voorgestelde vijf gezondheidstoestanden zullen gebaseerd worden op de respons van de patiënt op de behandeling (inadequate, partiële en complete respons), de bijwerkingen en dood.
Tijdshorizon	Levenslang.
Doelmatigheidsindicatie	De doelmatigheidsindicatie is niet uitgewerkt.
Uitkomstenonderzoek	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van canakinumab wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van canakinumab in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.
Gegevensverzameling doelmatigheid	Gegevens over behandeling met canakinumab worden verzameld in een multicentra, lange termijn, prospectieve observationele registratie studie – de β CONFIDENT Registry, gericht op de lange termijn veiligheid en effectiviteit van canakinumab. De patiëntinlusie is breed. De volgende gegevens worden o.a. verzameld:

- *Patiëntkarakteristieken en geschiedenis*
- *Effectiviteit:*
 - a. lange termijn ziekteprogressie
 - b. korte termijn effectiviteit
- *Veiligheid*
- *Direct medische kosten*

Aanvrager is voornemens een prospectieve observationele op de indicatie gebaseerde patiënt registratie op te zetten in Nederland. Een uitwerking ontbreekt. Als alternatief wordt de retrospectieve analyse van patiëntencasussen voor de vergelijkende behandeling gegeven of literatuur onderzoek. Aanvrager geeft aan indien nodig kwaliteit van leven gegevens te zullen verzamelen, ditzelfde geldt voor de indirecte niet medische kosten (arbeidsverzuim).

Gegevensverzameling doeltreffende toepassing

Gegevens die inzicht geven in de doeltreffende toepassing van canakinumab in Nederland zullen grotendeels uit β -CONFIDENT verkregen worden.

Duur gegevensverzameling

β -CONFIDENT: maximaal 5 jaar, eerder bij stoppen van canakinumab behandeling.
Nederlandse op de indicatie gebaseerde registratie: onbekend.

Randvoorwaarden en knelpunten

- Betrokkenheid en samenwerking klinische experts
- Beschikbaarheid van gegevens over de vergelijkende behandeling(en)
- Beperkte hoeveelheid patiënten met de geregistreerde indicatie
- Algemene knelpunten die aanwezig zijn bij het evalueren van de kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen.

Lopend onderzoek en aanvullende gegevens

Het uitkomstenonderzoek wordt gebaseerd op β -CONFIDENT en mogelijk de Nederlandse CAPS patiënt registratie. Er zijn geen lopende studies die gebruikt kunnen worden.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor canakinumab onvoldoende is uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie ontbreekt. De CFH is van mening dat op basis van de registratie studie een inschatting van de doelmatigheid mogelijk is, inclusief uitwerking van het T=0 model, waarbij de kritische parameters die de doelmatigheid beïnvloeden inzichtelijk worden.

Het uitkomstenonderzoek middels β -CONFIDENT levert gegevens op voor de doeltreffende toepassing, dit onderzoek is niet toereikend voor het vaststellen van de doelmatigheid. Punten van aandacht voor het uitkomstenonderzoek zijn:

- Een brede gegevensverzameling middels een prospectieve op de indicatie gebaseerde patiëntenregistratie heeft de voorkeur (conform de 'Leidraad voor uitkomstenonderzoek');
- De geïncludeerde patiëntenpopulatie dient goed omschreven te worden en omvat alle CAPS patiënten in Nederland;
- Indien de patiëntenaantallen te klein zijn kunnen eventueel ook klinische gegevens van buitenlandse CAPS patiënten in het uitkomstenonderzoek worden meegenomen.
- Vergelijkende behandelingen zijn anakinra en mogelijk rilonacept (voor een deel van de CAPS populatie);
- Utiliteiten dienen middels EQ-5D voor alle CAPS patiënten te worden vastgesteld in het uitkomstenonderzoek;

- Voor elk van de behandelingen dienen de pijn en reacties op de plaats van de injectie gemeten cq. vastgesteld te worden, alsmede de frequentie van het toedienen, zeker gezien de opinie van de klinische experts op dit punt. De gemeten uitkomsten dienen verwerkt te worden in de economische evaluatie.
- Gezien het beperkte aantal patiënten dient meer inzicht gegeven te worden over het kunnen vaststellen van de doeltreffende toepassing en de doelmatigheid voor volwassenen en kinderen voor elk van de drie verschijningsvormen van CAPS (FCAS/FCU; MWS; NOMID/CINCA).

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de aanvraag voor voorlopige opname in de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen in academisch ziekenhuizen van canakinumab (Ilaris®). De aanvrager is de NFU. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van canakinumab, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹⁻³ Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor canakinumab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid van canakinumab in de dagelijkse praktijk. In het uitkomstenonderzoek worden naast gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van de doelmatigheid, ook gegevens verzameld waarmee een uitspraak over een doeltreffende toepassing van het middel in Nederland mogelijk is. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksvraag
- Doelmatigheidsindicatie: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, model, incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar
- Uitkomstenonderzoek: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, duur gegevensverzameling, gegevens uitkomstenonderzoek, vaststellen incrementele kosteneffectiviteit op t=4 jaar, doeltreffende toepassing
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.

Op basis van de resultaten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 4 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kosten criterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van canakinumab in de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft specifiek literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van canakinumab uitgevoerd op 17 mei 2010 in PubMed. Zoektermen betroffen: 'Cryopyrin Associated Periodic Syndromes' OR 'Familial Cold Autoinflammatory Syndrome' OR 'Familial Cold Urticaria' OR 'Muckle-Wells Syndrome' OR 'Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease' OR 'Chronic Infantile Neurologic Cutaneous Articular Syndrome' AND 'cost' OR 'burden' OR 'economic' OR 'QALY' OR 'Quality of Life'. Dit resulteerde in twee artikelen, waarin de 'burden of the disease' voor zowel de CAPS patiënt in 'health related quality of life' als voor de maatschappij

uitgedrukt in kosten van arbeidsverzuim beschrijven^{4,5}. Volgens de aanvrager zijn deze artikelen niet bruikbaar voor het uitkomstenonderzoek. De CFH vraagt zich af waarom deze gepubliceerde gegevens niet bruikbaar zijn ten behoeve van de schatting van de doelmatigheidsindicatie op $t=0$. De aanvrager geeft aan het literatuuronderzoek te actualiseren voor de $t=4$ indiening. De CFH adviseert hiertoe ook andere databases dan PubMed te includeren, en relevante buitenlandse beoordelingen van canakinumab te includeren.

Conclusie: De aanvrager dient te motiveren waarom de twee artikelen niet gebruikt kunnen worden voor de doelmatigheidsindicatie. Aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 4 jaar, dat niet uitsluitend is gebaseerd op PubMed.

3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van canakinumab bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in canakinumab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en de eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doeltreffende toepassing van canakinumab in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van canakinumab in de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen ($t=0$) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is de doelmatigheidsindicatie waarin de incrementele kosteneffectiviteit van canakinumab in vergelijking met de vergelijkende behandeling wordt geschat. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van canakinumab op $t=0$ maar het noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op $t=4$ jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van canakinumab in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft de doelmatigheidsindicatie niet uitgewerkt. De motivering van deze keus is beschreven in Hoofdstuk 4. De aanvrager heeft het uitkomstenonderzoek uitgewerkt middels een op het geneesmiddel canakinumab gebaseerde multicentra, lange termijn, prospectieve observationele registratie studie – de β CONFIDENT Registry, gericht op de lange termijn veiligheid en effectiviteit van canakinumab⁶. De gegevens zijn bruikbaar voor het vaststellen van de doeltreffende toepassing maar niet toereikend voor het bepalen van de doelmatigheid van canakinumab.

De doelmatigheidsindicatie is niet uitgewerkt door de aanvrager (zie boven), wel bespreekt de aanvrager de gedachtevorming over het te ontwikkelen $t=4$ model. Dit staat beschreven in het tweede gedeelte van de vraagstelling doelmatigheidstoets, Hoofdstuk 5.5. In Hoofdstuk 5 is ook het uitkomstenonderzoek beschreven dat voornamelijk bruikbaar is om de doeltreffende toepassing van canakinumab vast te stellen. Een beschrijving van de voorgenomen op de indicatie gebaseerde patiëntregistratie in Nederland ontbreekt.

Conclusie: De aanvrager heeft geen doelmatigheidsindicatie voor canakinumab gegeven. De β -CONFIDENT registratie is inzichtelijk beschreven in het bijgesloten 'Observational Study Protocol' en de bijbehorende Case Report Forms voor het vastleggen van de baseline en follow-up gegevens, en het registratieformulier voor de bijwerkingen. Een beschrijving van de voorgenomen op de indicatie gebaseerde patiëntregistratie in Nederland ontbreekt.

4. Doelmatigheidsindicatie

De aanvrager heeft de doelmatigheidsindicatie niet uitgewerkt. De aanvrager geeft aan dat dit niet mogelijk is om de volgende redenen:

- 1) De CAPS populatie betreft een kleine zeer heterogene groep patiënten. Er is variatie in leeftijd en verschijningsvorm cq. mate van ernst van de ziekte binnen deze populatie. De aanvrager stelt dat op dit moment te weinig informatie voorhanden is over de behandeling en het type CAPS patiënt dat behandeling ontvangt.
- 2) Door de kleine patiëntenaantallen is er onvoldoende informatie om de overgangskansen tussen de gezondheidstoestanden in de economische evaluatie betrouwbaar vast te stellen.
- 3) Er zijn uitsluitend korte termijn effectiviteitsgegevens voor behandeling van CAPS met canakinumab, nl. de biomarkers 'c-reactive protein' (CRP) en 'serum amyloid A' (SAA), onderdeel van de samengestelde primaire uitkomstmaat in de pivotal klinische studie⁷. Het is niet bekend of CRP en SAA surrogaatmarkers voor de morbiditeit en mortaliteit van CAPS zijn. Lange termijn effectiviteitsgegevens voor behandeling van CAPS met canakinumab ontbreken.
- 4) In het klinische studieprogramma van canakinumab is de ziekte gerelateerde kwaliteit van leven gemeten middels de volgende vragenlijsten: 1) de Medical Outcomes Short Form Health Survey (SF-36); 2) de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue (FACIT-F), en 3) Health Assessment Questionnaire (HAQ). De aanvrager stelt dat deze gegevens niet bruikbaar zijn voor een 'omzetting' naar utiliteiten gezien de kleine steekproef. Omzetting van de gegevens voor de totale CAPS populatie naar de verschillende verschijningsvormen van CAPS (FCAS/ FCU; MWS; NOMID/ CINCA) is eveneens niet mogelijk.
- 5) Gegevens over de economische 'burden of disease' ontbreken. Ook gegevens over de impact van behandeling van CAPS op direct medische kosten en indirecte kosten ontbreken.
- 6) Er zijn geen direct vergelijkende studiegegevens over de effectiviteit van canakinumab versus de rationele farmacotherapie anakinra voor CAPS. Voor anakinra zijn korte termijn effectiviteitsgegevens beschikbaar die gebaseerd zijn op kleine patiëntenaantallen, lange termijn gegevens ontbreken.

Conclusie:

De CFH onderschrijft deze punten, een inschatting van de doelmatigheidsindicatie is niet eenvoudig vanwege de vele ontbrekende gegevens met name over de vergelijkende behandeling. De CFH is evenwel van oordeel dat het mogelijk is een inschatting te maken van de doelmatigheid voor de totale CAPS populatie middels een $t=0$ model, waarin de gegevens voor een belangrijk deel uit de pivotal registratiestudie van canakinumab komen. De argumenten met betrekking van patiëntenaantallen en de heterogeniteit zijn niet uniek voor de CAPS patiënten, maar hebben betrekking op de meeste weesgeneesmiddelen. De CFH verwijst de aanvrager naar eerdere vraagstelling doelmatigheidstoetsen voor weesgeneesmiddelen zoals myozyme en fabrazyme bij het opstellen van de doelmatigheidsindicatie voor canakinumab (zie de CFH-rapporten voor myozyme en fabrazyme op www.cvz.nl). Het opstellen van een $t=0$ model is waardevol en geeft een beter zicht op de mogelijke uitwerking van de doelmatigheid na 4 jaar. Gezien het ontbreken van een $t=0$ model, de vele ontbrekende gegevens en de vele onzekerheden dient het uitkomstenonderzoek voor het weesgeneesmiddel canakinumab een brede gegevensverzameling te bevatten, conform de 'Leidraad voor uitkomstenonderzoek'⁸.

5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager beschrijft het uitkomstenonderzoek waarvan de gegevens gebruikt zullen worden om de doeltreffende toepassing van het gebruik van canakinumab in de dagelijkse Nederlandse praktijk vast te stellen. Hiertoe zal de multicentra, lange termijn, prospectieve observationele registratie studie – de β CONFIDENT Registry, gericht op de lange termijn veiligheid en effectiviteit van canakinumab worden opgezet⁶. Het is niet transparant op welke wijze gegevens verkregen worden voor het bepalen van de incrementele kostenutiliteit van canakinumab in de dagelijkse praktijk. Dit zou kunnen in de prospectieve observationele op de indicatie gebaseerde patiënt registratie die aanvrager van plan is op te zetten, met co-financiering van ZonMw. Hierin zullen ook gegevens over de vergelijkende behandelingen verzameld worden. Een uitwerking ontbreekt.

5.1 *Patiëntenpopulatie*

In de β CONFIDENT Registratie zullen alle CAPS patiënten die behandeld worden met canakinumab geïnccludeerd worden. Daarnaast is het mogelijk dat patiënten met andere ziektebeelden die door de behandelaar met canakinumab worden behandeld geïnccludeerd worden. De essentie van de registratie is dat alle patiënten die met canakinumab behandeld worden geïnccludeerd worden.

Naar verwachting zullen 400-500 patiënten gemonitord worden gedurende 5 jaar in 80 centra uit 35 landen. Het is niet duidelijk wat het aandeel van elk van de verschillende verschijningsvormen van CAPS zal zijn.

Inclusiecriteria zijn:

- Patiënten die canakinumab ontvangen als onderdeel van hun medische behandeling
- Getekend 'informed consent'

Exclusiecriteria zijn:

- N.v.t.

5.2 *Vergelijkende behandeling*

De aanvrager geeft aan dat de doelmatigheid van canakinumab in de praktijk zal worden vergeleken met anakinra en/ of riloncept (voor een deel van de CAPS populatie).

Gegevens over canakinumab worden ten dele in de β CONFIDENT Registratie verzameld.

5.3 *Duur gegevensverzameling*

De β CONFIDENT Registratie heeft een maximale duur van 5 jaar, hierna worden alle gegevens geanalyseerd. Na start van de registratie in het 3^e kwartaal van 2010 zal jaarlijks een 'data extractie' plaatsvinden. Deze tussentijdse gegevens zullen waarschijnlijk gebruikt worden voor Nederland. De aanvrager geeft niet aan van hoeveel patiënten gegevens bruikbaar zullen zijn voor Nederland.

5.4 *Gegevens uitkomstenonderzoek*

Gegevens over behandeling met canakinumab worden verzameld in een multicentra, lange termijn, prospectieve observationele registratie studie – de β CONFIDENT Registry, gericht op de lange termijn veiligheid en effectiviteit van canakinumab⁵.

De patiëntinclusie is breed, iedereen die canakinumab ontvangt wordt geïncludeerd (ook off-label gebruik).

De volgende gegevens worden o.a. verzameld:

- *Patiëntkarakteristieken en geschiedenis*: geslacht, leeftijd, ras, vitale tekenen; indicatie voor behandeling; niet CAPS medische geschiedenis; verandering in andere medicatie; voorgaande behandeling voor CAPS; adherentie en redenen voor stoppen van behandeling
- *Effectiviteit*:
 - c. lange termijn ziekteprogressie: AA amyloidosis; renale disfunctie; sensorineuronale doofheid; blindheid/ visusverlies; neurologische symptomen; groei en ontwikkeling (kinderen)
 - d. korte termijn effectiviteit: vaststellen ziekteactiviteit (physician's global assessment); huidafwijkingen; arthralgia; myalgia; hoofdpijn; conjunctivitis; moeheid; koorts/rillingen; door koude geïnduceerde symptomen; buikpijn; mondzweren.
- *Veiligheid*: serologische biomarkers zoals SAA, CRP, leverenzymen; auto-antilichamen; fysieke keuring; bijwerkingen.
- *Direct medische kosten*: medicatie, ziekenhuisopnamen en specialistbezoek. Het is niet ondenkbaar dat ook andere direct medische kosten een rol spelen, bv fysiotherapie, dergelijke kosten zullen worden meegenomen bij het opzetten van de aanvullende patiëntregistratie. De gezondheidszorgconsumptie zal geschat worden uit de registratiegegevens.

Aanvrager is voornemens een prospectieve observationele op de indicatie gebaseerde patiënt registratie op te zetten in Nederland. Hierin zullen ook gegevens over de vergelijkende behandelingen verzameld worden. Een uitwerking ontbreekt.

Als alternatief wordt de retrospectieve analyse van patiëntencasussen voor de vergelijkende behandeling gegeven of literatuur onderzoek. De CFH acht dit acceptabel in geval alle patienten met canakinumab worden behandeld in de praktijk, in dat geval is prospectieve gegevensverzameling voor de vergelijkende behandeling niet mogelijk. Welke gegevens worden verzameld is niet nader gespecificeerd door de aanvrager.

Aanvrager geeft aan indien nodig kwaliteit van leven gegevens te zullen verzamelen, ditzelfde geldt voor de indirecte niet medische kosten (arbeidsverzuim).

Als kwaliteit van leven gegevens verzameld worden dan is de aanvrager voornemens de utiliteiten te bepalen middels 'Standard Gamble' (SG) of 'Time Trade Off' (TTO). Relevante gezondheidstoestanden zullen worden beschreven op vignetten, die vervolgens gevalideerd zullen worden door de behandelaren en vervolgens getest in een kleine pilot van de algehele bevolking. Op basis van de aangepaste vignetten zullen de utiliteiten voor de verschillende gezondheidstoestanden bepaald worden middels SG of TTO in een serie van 50 interviews met representatieve deelnemers vanuit de algehele bevolking.

5.5. Vaststellingen van de incrementele kosteneffectiviteit op t=4 jaar

De incrementele kosteneffectiviteit (IKUR) van canakinumab zal volgens een nog op te stellen model worden berekend. De aanvrager geeft een toelichting op de voorgestelde aanpak.

- Een kostenutiliteitsanalyse (incrementele kosten per gewonnen QALY) zal worden doorgerekend op basis van of een 'discrete event simulation' of een Markov model.
- De mate van de respons van de patiënt op behandeling zal bepalen in welke gezondheidstoestand een patiënt terecht komt. Voorgesteld worden de volgende vijf gezondheidstoestanden: na een inadequate, partiële of complete respons, bij bijwerkingen en dood. Aanvrager zal de gezondheidstoestanden definiëren met hulp van de beroepsgroep en gezondheidseconomen.
- Het is op dit moment onvoldoende duidelijk hoe de aanvrager de respons zal definiëren – in de pivotal klinische studie wordt respons vastgesteld in de samengestelde uitkomstmaat – de bepaling van de biomarkers CRP en SAA plus het vaststellen van de globale fysieke toestand, waarbij vooral exacerbaties worden gedocumenteerd.
- Het is verder niet inzichtelijk wanneer een transitie van de ene naar de andere gezondheidstoestand plaats vindt
- Inzicht over mogelijke aannames ontbreekt
- Het is niet duidelijk of voor elk van de CAPS verschijningsvormen een analyse mogelijk is en op welke gegevens deze analyses gebaseerd zullen zijn.
- De tijdshorizon zal levenslang zijn.
- Het t=4 model zal gevalideerd worden door klinische experts.

De analyse zal worden doorgerekend voor de vergelijking canakinumab versus anakinra of/ en rilonacept vanuit het maatschappelijk perspectief. De effectiviteit zal worden uitgedrukt in gewonnen levensjaren en utiliteiten. Het is niet duidelijk op welke wijze gewonnen levensjaren zal worden 'berekend'. Voor de kosten zullen de volgende kostencategorieën worden meegenomen: directe medische kosten; indirect medische kosten en direct niet-medische kosten.

Onzekerheid rondom de 'input' parameters zal worden geanalyseerd in univariate en probabilistische gevoeligheidsanalyses. Aannames die niet empirisch toetsbaar zijn zullen worden geanalyseerd in diverse scenario analyses.

5.6. Doeltreffende toepassing van canakinumab in de dagelijkse praktijk

Gegevens die inzicht geven in de doeltreffende toepassing van canakinumab in Nederland zijn grotendeels gebaseerd op gegevens uit β -CONFIDENT (voor Nederland). De aanvrager geeft aan dat in samenspraak met de beroepsgroep een brede gegevensverzameling zal worden gedefinieerd binnen β -CONFIDENT op basis waarvan de doeltreffende toepassing van canakinumab op t=4 kan worden bepaald.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager de opzet van het uitkomstenonderzoek en het voorgestelde T=4 model ten behoeve van vaststellen van de doelmatigheid onvoldoende heeft uitgewerkt.

Aandachtspunten zijn:

- De aanvrager dient een prospectieve observationele op de indicatie gebaseerde patiënt registratie opzetten in Nederland. De opzet van deze registratie dient te worden toegelicht waarbij met name aandacht wordt besteed aan de patiëntinclusie, diagnostiek, het aantal te behandelen patiënten, de effectiviteitsgegevens en gezondheidszorgconsumptie.
- Het is cruciaal om de kwaliteit van leven van de CAPS patiënten te bepalen in het uitkomstenonderzoek. Het 'lijden' aan de ziekte door de patiënt moet voor alle patiënten

worden vastgesteld, preferentieel middels de EQ-5D. De waardering van kwaliteit van leven moet worden teruggevonden in de nog vast te stellen gezondheidstoestanden van het model, die 'mutually exclusive' moeten zijn en niet op 'respons' gebaseerd kunnen zijn.

- Voor elk van de behandelingen dienen de pijn en reacties op de plaats van de injectie gemeten cq. vastgesteld te worden, alsmede de frequentie van het toedienen, zeker gezien de opinie van de klinische experts op dit punt. De gemeten uitkomsten dienen verwerkt te worden in de economische evaluatie.
- Gezien het beperkte aantal patiënten dient meer inzicht gegeven te worden over het kunnen vaststellen van de doeltreffende toepassing en de doelmatigheid voor volwassenen en kinderen voor elk van de drie verschijningsvormen van CAPS (FCAS/FCU; MWS; NOMID/CINCA).
- Indien de patiëntenaantallen te klein zijn kunnen eventueel ook klinische gegevens van buitenlandse CAPS patiënten in het uitkomstenonderzoek worden meegenomen.
- Het T=4 model dient in meer detail beschreven te worden.

6. Uitvoerbaarheid

De behandeling van CAPS concentreert zich in de twee expertise centra: UMCN en ErasmusMC, waar momenteel respectievelijk 25 en 14 CAPS patiënten behandeld worden. In deze centra vindt de indicatiestelling CAPS plaats, start de behandeling en vindt een jaarlijkse controle van elke patiënt plaats. Ook het uitkomstenonderzoek zal vanuit deze centra worden aangestuurd. Verder zullen deze centra de logistiek (distributie van canakinumab en registratie) en financiële afwikkeling alsmede de informatie voorziening (bijvoorbeeld richting zorgverzekeraars) centraal aansturen. Nadat een nieuwe patiënt is gediagnosticeerd en behandeling met canakinumab is gestart kan de vervolgbehandeling plaatsvinden in een ander ziekenhuis of eventueel thuis, dit alles onder auspiciën van de twee expertisecentra die de patiënt jaarlijks zien. Deze werkwijze wordt onderschreven door de behandelaren in UMCN en ErasmusMC alsmede UMCU (waar belangrijke klinische expertise in de behandeling van kinderen aanwezig is) en de in oprichting zijnde landelijke werkgroep auto-inflammatoire aandoeningen.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de voorgestelde centrale aansturing van diagnostiek, behandeling en het verzamelen van follow-up gegevens over de CAPS behandeling door de behandelaren zelf binnen de werkgroep auto-inflammatoire aandoeningen goed uitvoerbaar zal zijn. Deze 'setting' is ideaal voor het uitvoeren van een op de indicatie gebaseerde patiënt registratie. Dit dient door de aanvrager te worden uitgewerkt.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt de volgende randvoorwaarden en knelpunten:

- Betrokkenheid en samenwerking klinische experts
- Beschikbaarheid van gegevens over de vergelijkende behandeling(en)
- Beperkte hoeveelheid patiënten met de geregistreerde indicatie
- Algemene knelpunten die aanwezig zijn bij het evalueren van de kosteneffectiviteit van weesgeneesmiddelen.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de door de aanvrager geschetste knelpunten en randvoorwaarden relevant zijn. De CFH vraagt zich af of voldoende patiënten geïncludeerd zullen worden om uitspraken over de behandeling van de verschillende verschijningsvormen van CAPS te doen bij kinderen en volwassenen.

8. Bestaand en lopend onderzoek

Het uitkomstenonderzoek wordt gebaseerd op de β -CONFIDENT patiënt registratie en mogelijk ook op de Nederlandse CAPS patiënt registratie. Er zijn geen lopende studies die gebruikt kunnen worden.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de β -CONFIDENT patiënt registratie bruikbaar is voor het vaststellen van de doeltreffende toepassing maar niet voldoende gegevens oplevert voor het

vaststellen van de doelmatigheid. Het opzetten van een Nederlandse op de indicatie gebaseerde patiënt registratie is essentieel voor het vaststellen van de doelmatigheid (zie H5).

9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor canakinumab onvoldoende is uitgewerkt.

De doelmatigheidsindicatie ontbreekt. De CFH is van mening dat op basis van de registratie studie een inschatting van de doelmatigheid mogelijk is, inclusief uitwerking van het T=0 model, waarbij de kritische parameters die de doelmatigheid beïnvloeden inzichtelijk worden.

Het uitkomstenonderzoek middels β -CONFIDENT levert gegevens op voor de doeltreffende toepassing, dit onderzoek is niet toereikend voor het vaststellen van de doelmatigheid.

Punten van aandacht voor het uitkomstenonderzoek zijn:

- Een brede gegevensverzameling middels een prospectieve op de indicatie gebaseerde patiëntenregistratie heeft de voorkeur (conform de 'Leidraad voor uitkomstenonderzoek');
- De geïnccludeerde patiëntenpopulatie dient goed omschreven te worden en omvat alle CAPS patiënten in Nederland;
- Indien de patiëntenaantallen te klein zijn kunnen eventueel ook klinische gegevens van buitenlandse CAPS patiënten in het uitkomstenonderzoek worden meegenomen;
- Vergelijkende behandelingen zijn anakinra en mogelijk riloncept (voor een deel van de CAPS populatie);
- Utiliteiten dienen middels EQ-5D te worden vastgesteld voor alle CAPS patiënten in het uitkomstenonderzoek, waarbij een duidelijke relatie met de economische modelstudie aanwezig is;
- Voor elk van de behandelingen dienen de pijn en reacties op de plaats van de injectie gemeten cq. vastgesteld te worden, alsmede de frequentie van het toedienen, zeker gezien de opinie van de klinische experts op dit punt. De gemeten uitkomsten dienen verwerkt te worden in de economische evaluatie.
- Gezien het beperkte aantal patiënten dient meer inzicht gegeven te worden over het kunnen vaststellen van de doeltreffende toepassing en de doelmatigheid voor volwassenen en kinderen voor elk van de drie verschijningsvormen van CAPS (FCAS/FCU; MWS; NOMID/CINCA).

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 november 2010.

10. Literatuurlijst

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. April 2006, Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
3. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijn-prijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. Lepore L et al. Follow-up and quality of life of patients with Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes treated with anakinra. J Pediatrics (2010); May 14th.
5. Stych B and Dobrovolny D. Familial Cold auto-inflammatory syndrome (FCAS): characterization of symptomatology and impact on patients' lives. Current Medical Research and Opinion (2008); 24: 1577-1582.
6. β -Confident Clinical Outcomes and Safety: a registry study of ilaris (canakinumab) patients. Property of Novartis, version final 1.0, August 17th 2009.
7. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Keummerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. N Engl J Med 2009; 360(23):2416-2425
8. Leidraad voor uitkomstenonderzoek. December 2008, Diemen, College voor zorgverzekeringen.