



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

Documento PTR n. 127 relativo a:

CANAKINUMAB

Marzo 2011

Canakinumab

Indicazioni registrate

Il canakinumab è indicato per il trattamento delle Sindromi Periodiche Associate a Criopirina (CAPS) in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con peso corporeo superiore a 15 kg, comprese:

- Sindrome di Muckle-Wells (MWS),
- Malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID) / Sindrome cronica infantile neurologica, cutanea, articolare (CINCA),
- Gravi forme di sindrome familiare autoinfiammatoria da freddo (FCAS) / orticaria familiare da freddo (FCU) che si manifestano con segni e sintomi oltre a rash cutaneo orticarioide indotto da freddo.

La dose raccomandata di canakinumab per i pazienti con CAPS è di 150 mg per pazienti con peso corporeo superiore a 40 kg e di 2 mg/kg per pazienti con peso corporeo compreso tra 15 kg e 40 kg, con somministrazione in dose singola ogni 8 settimane per via sottocutea.

Profilo delle motivazioni cliniche generali per l'uso del farmaco richiesto con inquadramento sintetico della patologia di interesse

Le Sindromi Periodiche Associate a Criopirina (CAPS) comprendono una serie di malattie infiammatorie ereditarie (autosomiche dominanti) rare, con severità progressiva, apparentemente distinte le une dalle altre, accomunate dalle mutazioni a carico del gene NLRP3/CIAS1, localizzato sul cromosoma 1q44, che codifica per la proteina NLRP3 (o NALP3), ovvero la criopirina. Tali mutazioni genetiche nelle CAPS sono associate ad una attività non controllata della caspasi 1 con una produzione aumentata di fattori infiammatori tra cui IL-1 β , una citochina proinfiammatoria.

La singole manifestazioni di tale patologia sono note con i nomi di sindrome di Muckle-Wells (MWS, caratterizzata dalla comparsa di febbre, artralgia, amiloidosi, rash simil-orticarioide e sordità senso neurale), di malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID, una malattia infiammatoria severa ad esordio neonatale con interessamento della cute, dello scheletro e del SNC), forme gravi di sindrome familiare autoinfiammatoria da freddo (FCAS, con episodi ricorrenti e intermittenti di raffreddamento con febbre, artralgia, congiuntivite e rash). Nel 25% circa dei pazienti, si può sviluppare una forma di amiloidosi sistemica con conseguente danno renale che può portare a morte entro 5-10 anni. Tali disturbi possono manifestarsi singolarmente o come sindromi multiple. La incidenza reale di tale sindrome non è nota ma ad oggi sono state diagnosticate poche centinaia di casi nel mondo.

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Ad oggi, non esistono terapie specificamente autorizzate per questa sindrome rara, fatta eccezione per l'uso off-label dell'anakinra (antagonista dell'IL-1 autorizzato per l'artrite reumatoide, non ancora valutato in uno studio clinico randomizzato), di corticosteroidi e di antiinfiammatori per il trattamento sintomatico delle singole manifestazioni. Il canakinumab è un anticorpo monoclonale umano diretto selettivamente contro l'IL-1 β . Ha ricevuto l'autorizzazione al commercio dall'EMA nell'ottobre 2009, con la qualifica di farmaco orfano. Nel luglio 2009, un altro medicinale orfano (Arcalyst®, rilonacept, non ancora disponibile in Italia) ha ottenuto il parere positivo del CHMP per la medesima patologia, sebbene con indicazioni terapeutiche più restrittive rispetto al canakinumab (trattamento della FCAS e della MWS nei pazienti di età superiore ai 12 anni).

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'autorizzazione al commercio del canakinumab è stata concessa sulla base di uno studio clinico^{1, 2} di fase III randomizzato, multicentrico, suddiviso in 3 parti, in doppio cieco, controllato verso placebo con sospensione del trattamento, della durata complessiva di 48 settimane (8 + 24 + 16). Nella Parte I (*open label, run-in*), 35 pazienti con CAPS di età compresa tra 4 e 75 anni (23 di età 4-14 anni) e in predominanza di sesso femminile con mutazione del gene NALP3 (in prevalenza affetti da MWS e in misura minore dalle altre varianti della patologia), hanno ricevuto in aperto una singola somministrazione sottocutanea di canakinumab alla dose di 150 mg (o 2 mg/kg nei pazienti con peso inferiore a 40 kg). I pazienti dovevano aver ricevuto nel periodo antecedente lo studio un trattamento con farmaci biologici quali anakinra,

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

riloncept e canakinumab, manifestando una ricaduta a seguito della sospensione di tali farmaci. I pazienti con risposta completa duratura sono stati avviati alla Parte II (*withdrawal phase*), in cui in doppio cieco sono stati randomizzati a ricevere canakinumab, alla stessa dose della Parte I, o placebo ogni 8 settimane per un totale di 24 settimane (3 somministrazioni). L'endpoint primario nella Parte II dello studio (canakinumab vs placebo) era rappresentato dalla proporzione di pazienti che sperimentavano un peggioramento della patologia (ricidiva o interruzione della partecipazione allo studio per qualunque causa) determinata sulla base della valutazione globale da parte del medico dell'attività della malattia in termini di sintomi quali: reazione orticarioide, artralgia, mialgia, cefalea o emicrania, congiuntivite, fatica o malessere ecc. I risultati della valutazione venivano poi espressi su una scala di 5 gradi di attività della malattia: assente, minima, lieve, moderata o severa. Inoltre, sono stati presi in esame il danno cutaneo e i livelli ematici di proteina C reattiva (CRP) e di amiloide A sierica (SAA). Gli obiettivi secondari sono stati la valutazione della sicurezza, della tollerabilità e della immunogenicità del farmaco in tutto lo studio.

Alla fine della Parte II o in caso di ricidiva, i pazienti venivano avviati alla Parte III in aperto (*open label treatment*) in cui venivano trattati con canakinumab ogni 8 settimane per un minimo di 16 settimane (due somministrazioni). La durata complessiva dello studio è stata quindi di 48 settimane.

Dei 35 pazienti partecipanti alla Parte I in aperto, 34 (97%) avevano raggiunto una risposta completa. Un paziente non aveva avuto una risposta completa perché si era autosomministrato il farmaco; tale paziente è stato escluso dallo studio. Tre pazienti con risposta completa nella Parte I non hanno iniziato la Parte II, in un caso perché la risposta non si era mantenuta nel tempo e negli altri due per l'insorgenza di congiuntivite di grado lieve che li ha resi indisponibili a ricevere il placebo. Durante la Parte II, eseguita quindi su 31 pazienti, i 15 in trattamento con canakinumab hanno mantenuto la remissione clinica della malattia, mentre 13 pazienti su 16 (81%) di quelli in trattamento con placebo hanno manifestato un peggioramento della patologia ($p < 0,001$). I livelli dei marker di infiammazione (CRP e SAA) sono rimasti entro livelli normali nei pazienti trattati con canakinumab mentre sono aumentati in coloro trattati con il placebo. Tutti i 31 pazienti della Parte II sono stati avviati alla Parte III e 29 pazienti hanno completato lo studio. Alla fine della valutazione della Parte III, 30 pazienti presentavano un'attività di malattia assente o minima, mentre nel caso restante era stata giudicata di grado lieve¹⁻². Per i limiti dello studio clinico pre-registrativo si rimanda a pagina 2423 dell'articolo pubblicato sul NEJM.

Nell'EPAR, oltre ad uno studio *dose-ranging* (A2102), viene citato anche uno studio a lungo termine non controllato (D2306) nel quale è stato valutato il mantenimento delle risposte (inteso come assenza di ricadute). Complessivamente, lo studio ha valutato 98 pazienti (57 alla data cut-off del 9-01-2009, di cui 48 mai trattati con canakinumab e gli altri provenienti dallo studio pilota e da quello di *dose-ranging*). Tutti i soggetti, prevalentemente di età compresa nell'intervallo 18-40, sono stati trattati con canakinumab, per un periodo di osservazione di 6 mesi – 2 anni.

Il medicinale ha ottenuto parere favorevole CHMP per rapporto rischio beneficio con autorizzazione per circostanze eccezionali, da revisionare annualmente data la natura orfana della patologia verso cui è rivolto, con obbligo di registro, ampliamento casistica, dati di efficacia e sicurezza (200 pazienti in 5 anni) e studio di farmacocinetica allo stato stazionario, soprattutto rivolto all'età pediatrica. Nel parere del CHMP si indica che il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da uno specialista con esperienza nella diagnosi e trattamento delle CAPS.

Costo

Il farmaco ha un prezzo *ex-factory* di € 11.000 IVA esclusa (€ 18.154,40 IVA inclusa ome prezzo al pubblico). Poiché va somministrato a vita ogni 8 settimane, il costo per ogni anno di trattamento (52 settimane) è di 71.500 €.

Sicurezza

Secondo l'EPAR, il farmaco è stato ben tollerato nella maggior parte dei pazienti che lo hanno assunto nelle varie fasi di studio (farmacocinetici, *dose-finding* e clinici). Le reazioni avverse più frequenti sono state naso faringite (31,7%), infezione delle vie aeree superiori (16,3%), cefalea (16,3%), rinite (11,5%), dolore orofaringeo (11,5%) e nausea (10,6%). Tra le reazioni avverse gravi vengono segnalati alcuni casi di vertigine, in due casi accompagnata da cecità unilaterale e glaucoma e alcuni casi di infezioni gravi a livello urinario e respiratorio, un caso di peggioramento di fibromialgia e un caso di ascesso addominale dopo

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

appendicectomia. In uno studio di *dose-finding* si è verificato un decesso che gli sperimentatori non hanno attribuito al farmaco. Il farmaco non è risultato immunogeno.

Conclusioni

Ad oggi, il canakinumab è l'unico farmaco autorizzato per le CAPS, nonostante in letteratura sia riportato l'utilizzo off-label di anakinra.

Il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre la sintomatologia della CAPS, sebbene a breve termine e con end-point surrogati. Gli effetti attesi a lungo termine riguardano la riduzione/prevenzione della amiloidosi e del danno d'organo, ma ad oggi non esiste alcun dato in tal senso.

La CRF decide di inserire il canakinumab in PTR. Tuttavia, in considerazione del costo estremamente elevato e a fronte di dati clinici modesti, il canakinumab dovrà essere prescritto, da parte di centri afferenti alla rete regionale delle malattie rare, con specifica richiesta motivata personalizzata (RMP) da inoltrare alla farmacia interna. Contestualmente, dovrà essere prodotta una relazione clinica da inviare alla Commissione locale con cadenza periodica al fine di monitorare efficacia, tollerabilità e sicurezza del canakinumab. In particolare, la relazione clinica dovrà attestare la presenza delle seguenti condizioni:

1. positività per la mutazione a carico del gene NLRP3/CIAS1;
2. episodi della malattia ricorrenti
3. grado di attività della malattia moderato-severo

Bibliografia

1. European Medicines Agency. (EMA). Assessment Report for Ilaris. Procedure Doc.Ref.:EMA/CHMP/503722/2009
2. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB et al. *New Engl J med* 2009;360:2416-25

Documento approvato nella seduta della CRF del 16 Marzo 2011.