의약품 품목허가 보고서

접수일자		2021.03.04	접수번호	20210051810
신청구분		자료제출의약품(□ 최초, ■ 변경)		
신 청 인 (회사명)		한국노바티스(주)		
제 품 명		일라리스주사액(카나키누맙,유전자재조합)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		카나키누		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		1 바이알(1 밀리리터) 중 카나키누맙 150.0 밀리그램		
신청 사항	효능효과	· 소아 (만 2세 이상) 및 성인에서의 종양괴사인자 수용체 관련 주기적 증후군 (Tumor Necrosis Factor receptor Associated Periodic Syndrome, TRAPS)의 치료 · 소아 (만 2세 이상) 및 성인에서의 고면역글로불린D증후군/메발론산 키나아제 결핍증 · 소아 (만 2세 이상) 및 성인에서의 콜키신이 금기이거나, 내약성이 없거나, 또는 최고 내약 용량의 콜키신에도 적절한 반응을 나타내지 않는 가족성 지중해열 (Familial Mediterranean Fever, FMF)의 치료. 필요시 콜키신과 병용		
	용법용량	· 적응증 추가에 따른 용법·용량 추가		
최종 허가 사항	허가일자	2021.09.13.		
	효능·효과	붙임 1. 참조		
	용법·용량	붙임 1. 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 1. 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 1. 참조		
	허가조건	붙임 1. 참조		
국외 허가현황		미국(FDA) : 2016.09.23. 변경허가(적응증 추가) 유럽(EMA) : 2016.12.25. 변경허가(적응증 추가)		
허가부서		첨단제품허가담당관	허가담당자	박지혜 심사관, 남주선 연구관, 정현철 과장
심사부서		유전자재조합의약품과	심사담당자	(안유) 최민정 주무관, 도희정 연구관, 정지원 과장
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 소아 (만 2세 이상) 및 성인에서의 크리오피린 관련 주기적 증후군 (Cryopyrin-Associated Periodic Syndroms, CAPS)의 치료 •가족성 한냉 자가염증성 증후군 (Familial Cold Autoinflammatory Syndrom, FCAS)/ 가족성 한냉 두드러기 (Familial Cold Urticaria, FCU) •머클-웰스 증후군 (Muckle-Wells Syndroms, MWS) •신생아 발현 다발성 염증 질환 (Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID)/ 만성 영아 신경 피부 관절 증후군 (Chronic Infantile Neurolocial, Cutaneous, Articular Syndrom, CINCA) 2. 소아 (만 2세 이상) 및 성인에서의 종양괴사인자 수용체 관련 주기적 증후군 (Tumor Necrosis Factor receptor Associated Periodic Syndrome, TRAPS)의 치료 3. 소아 (만 2세 이상) 및 성인에서의 고면역글로불린D증후군/메발론산 키나아제 결핍증(Hyperimmunoglobulin D Syndrome/Mevalonate Kinase Deficiency, HIDS/MKD)의 치료 4. 소아 (만 2세 이상) 및 성인에서의 콜키신이 금기이거나, 내약성이 없거나, 또는 최고 내약 용량의 콜키신에도 적절한 반응을 나타내지 않는 가족성 지중해 열 (Familial Mediterranean Fever, FMF)의 치료. 필요시 콜키신과 병용 5. 만 2세 이상 환자에서 기존의 전신 요법에 적절한 반응을 나타내지 않는 활동성 전신성 소아 특발성 관절염(Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis)의 치료

○ 용법·용량

1. 크리오피린 관련 주기적 증후군 (Cryopyrin-Associated Periodic Syndroms, CAPS) - 피하 주사로서 8주 간격으로 투여함을 원칙으로 하며, 권장되는 초회용량은 다음과 같다.

1) 성인 및 만 4세 이상의 소아
● 체중 40kg 초과 시150mg
● 체중 15kg 이상 40kg 이하 시 2mg/kg
● 체중 7.5kg이상 15kg 미만 시 4mg/kg

2) 만 2세 이상 만 4세 미만의 소아 : 체중 7.5 kg 이상인 경우, 4 mg/kg
- 초회용량 150 mg 또는 2 mg/kg으로 투여 받는 환자 : 치료 시작 후 7일이 지나도 충분한 임상적 반응 (발진과 다른 일반적인 염증 증상의 회복)이 나타나지 않는다면, 150 mg 또는 2 mg/kg에서 이 약의 두 번째 투여가 고려될 수 있다. 그 후에 완전한 치료 반응이 나타난다면, 매 8주마다 300 mg 또는 4 mg/kg로 증량 투여가 유지되어야 한다. 만일, 용량 증가 후 7일이 지난 뒤에도 충분한 임상적 임상 반응이 관찰되지 않는다면, 300 mg 또는 4 mg/kg에서 세 번째로 용량을 증량할 수 있다. 세 번째 용량 증가 후 완전한 치료 반응이 관찰된다면 매 8주마다 600 mg 또는 8 mg/kg으로 유지하여 투여한다 .
- 초회용량 4 mg/kg으로 투여 받는 환자 : 치료 시작 후 7일이 지나도 충분한 임상적 반응이 나타나지 않는다면, 이 약 4 mg/kg의 두 번째 투여가 고려될 수 있다. 이 후 완전한 치료반응이 나타난다면, 증량된 용량인 8 mg/kg으로 매 8주마다 유지하여 투여한다.
- 4주 미만의 간격으로 약물을 투여하거나, 600 mg 또는 8 mg/kg를 넘는 용량을 투여한 임상적 경험은 제한적이다.

2. 종양괴사인자 수용체 관련 주기적 증후군 (Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome, TRAPS), 고면역글로불린D증후군/메발론산 키나아제 결핍증 (Hyperimmunoglobulin D Syndrome/Mevalonate Kinase Deficiency (HIDS/MKD), 가족성 지중해열 (Familial Mediterranean Fever, FMF) :
- 권장되는 초회용량은 다음과 같다.

성인 및 만 2세 이상의 소아에 대해서 :
● 체중 40kg 초과 시 150mg
● 체중 40kg 이하 시 2mg/kg

이 용량을 피하주사로서 4주 간격으로 단회 투여한다.
첫 투여 후 7일이 지나도 충분한 임상적 반응이 나타나지 않는 경우, 두 번째 투여는 이 약150 mg 또는 2 mg/kg의 용량으로 할 수 있다. 이 후 완전한 치료 반응에

도달하면, 증량된 300 mg 또는 4 mg/kg의 용량을 유지하여 매 4주마다 투여한다.

3. 활동성 전신성 소아 특발성 관절염 (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, SJIA) (만 2세 이상) :
- 체중 7.5 kg 이상인 환자에 대한 이 약의 권장용량은 피하주사, 4주 간격으로 4 mg/kg (최대 300 mg)이다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고
1) 종양 괴사 인자 (tumor necrosis factor, TNF) 억제제와 이 약의 병용은 이것이 중대한 감염의 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 권장되지 않는다.
2) 백신 접종 : 생백신은 이 약과 동시에 투여되어서는 안 된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
- 이 약 주성분 및 다른 첨가제에 과민증인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 이 약은 중대한 감염의 발생률 증가와 관련이 있다. 의사는 감염이 있는 환자, 감염이 재발한 이력이 있거나 또는 감염에 대해 취약할 수 있는 기저 질환을 가진 환자에게 이 약 투여 시 주의해야 한다.
2) 악성 종양 : 이 약 치료 환자에서 악성 종양 사건이 보고되었다. 항-인터루킨 (interleukin, IL)-1 치료에서 악성 종양 발생의 위험은 알려지지 않았다.
3) 과민 반응 : 이 약 치료에서 과민 반응이 보고되었다. 이들 보고된 사례의 대부분은 경증이었다. 2,500명이 넘는 환자를 대상으로 한 이 약의 임상 개발 중, 아낙필락시스양 또는 아낙필락시스 반응은 보고되지 않았다. 그러나, 주사 가능한 단백질에서 드물지 않은 중증 과민 반응의 위험을 배제할 수 없다.
4) 대식세포 활성화 증후군 (SJIA 환자)
대식세포 활성화 증후군 (Macrophage activation syndrome, MAS)은 류마티스 질환이 있는 특정 SJIA 환자에서 발생할 수 있는 생명을 위협하는 질환으로 알려져 있으며, 적극적으로 치료해야 한다. 감염 증상 또는 SJIA의 악화가 MAS의 유발인자로 알려져 있기 때문에, 의사는 이에 주목해야 한다. 임상 시험 경험에 근거하여, 이 약은 SJIA 환자에서 MAS의 발생률을 증가시키는 것으로 보이지 않지만 확정적인 결론을 내릴 수는 없다.
5) 호중구 감소증 : 이 약을 포함하여 IL -1을 억제하는 의약품에서 호중구감소증이 관찰되었다. 호중구감소증 환자의 경우 이 약 치료를 시작해서는 안 된다. 치료 시

작 전 호중구 수 평가가 권장된다.

4. 약물이상반응

CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, 통풍성 관절염 또는 기타 IL-1 베타 매개성 질환, 및 건강한 지원자 대상의 중재 시험에서, 약 480명의 어린이 (만 2세 ~ 만 17세)를 포함하여 2,600명이 넘는 시험대상자가 이 약으로 치료받았다.

가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 감염이었으며, 대부분 상기도 감염이었다. 중대한 감염이 관찰되기는 했지만, 보고된 반응 대부분은 경증 내지는 중등증이었다. 장기 치료에서 약물이상반응의 유형 또는 빈도에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

이 약으로 치료한 환자에서 과민 반응과 기회 감염이 보고되고 있다.

1) CAPS

총 211명의 성인 및 소아 CAPS 환자 (FCAS/FCU, MWS, 및 NOMID/CINCA 포함)가 임상 시험에서 이 약을 투여 받았다. 위약과 비교한 이 약의 안전성이 주요 3상 임상시험에서 연구되었으며, 이 시험은 8주 공개 라벨 기간 (파트 I), 이후 24주 무작위 배정, 이중-눈가림 및 위약-조절 중단 기간 (파트 II), 및 이 약 치료의 16주 공개 라벨 기간 (파트 III)으로 이루어졌다. 모든 환자는 이 약 150 mg 피하 또는 체중이 ≥15 kg이고 ≤40 kg인 경우 2 mg/kg으로 치료받았다

표 1. 주요 CAPS 임상 시험에서 보고된 약물이상반응 요약표

제 3상 시험				
	파트I	파트II		파트III
	이 약 N=35 n(%)	이 약 N=15 n(%)	이 약 N=16 n(%)	이 약 N=31 n(%)
감염 및 기생충 감염 (Infections and infestations)				
비인두염	4 (11.4%)	5 (33.3%)	3 (18.8%)	4 (12.9%)
요로 감염	0	2 (13.3%)	0	1 (3.2%)
상기도 감염	1 (2.9%)	1 (6.7%)	1 (6.3%)	1 (3.2%)
바이러스 감염	3 (8.6%)	2 (13.3%)	3 (18.7%)	1 (3.2%)
일반적인 장애 및 투여 부위 병태				
주사 부위 반응	3 (8.6%)	2 (13.4%)	1 (6.3%)	1 (3.2%)
신경계 장애				
어지러움/현훈	3 (8.6%)	0	0	(9.7%)

용량을 증가하는 장기, 공개 시험에서 감염 (위장염, 기도 감염, 및 상기도 감염), 구토 및 어지러움은 다른 용량군보다 600 mg 또는 8 mg/kg 용량군에서 더욱 빈번하게 보고되었다.

- 소아 환자

만 2세 ~ 만 17세 연령 범위의 소아 CAPS 환자 80명이 있었으며, 전체 CAPS 환자 (성인 및 소아 환자로 구성, N=211)와 비교하여 소아 환자에서 감염성 에피소드의

전반적인 빈도와 중증도를 포함한 이 약의 안전성과 내약성 프로파일과 관련하여 임상적으로 의미 있는 차이는 없었다. 가장 빈번하게 보고된 감염 사례는 상기도 감염이었다.
추가적으로, 만 2세 미만 소아 환자 6명이 소규모 공개 임상 시험에서 평가되었다. 이 약의 안전성 프로파일은 만 2세 이상 환자와 유사한 것으로 나타났다.
2) TRAPS, HIDS/MKD, FMF
총 169명의 성인 및 소아 TRAPS, HIDS/MKD, FMF 환자가 12주 스크리닝 기간 (Part I), 16주, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 치료 기간 (Part II)으로 구성된 1 건의 주요3상 임상 연구에서 이 약을 투여 받았다. 이 약 투여 환자는 이 약 150 mg 또는 체중이 ≤40 kg인 경우 2 mg/kg으로 피하 투여 받았다.
표 2에 16주 치료기간 (Part II)의 위약투여환자와 비교한 이약의 안전성이 제시되어 있다. 빈도 범주는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 (≥1/10); 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100); 드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000).

표 2. 주기적 발열 증후군 (TRAPS, HIDS/MKD, FMF) 임상 연구에서 보고된 약물이상반응 요약표

약물이상반응 (기관계 분류)	TRAPS, HIDS/MKD, FMF 통합		빈도 범주
	이 약 N=169 n(%)	위약 N=91 n(%)	
감염 및 기생충 감염 (Infections and infestations)			
감염 (예: 비인두염, 부비동염, 상기도 감염, 편도염, 비염, 기관지염, 요로 감염, 귀 감염, 위장염, 인두염, 폐렴, 칸디다성 외음부 질염 등)	72 (42.6%)	14 (15.4%)	매우 흔하게
일반적인 장애 및 투여 부위 병태			
주사 부위 반응[1]	17 (10.1%)	2 (2.2%)	매우 흔하게
검사			
호중구 수 감소 (≥ 2등급)[2]	11 (6.5%)	3 (3.8%)	흔하게
혈소판 수 감소 (≥ 2등급)[3]	1 (0.6%)	0 (0.0%)	흔하지 않게

[1] 연구 중단을 초래한 주사 부위 반응은 없었다
[2] 168 명의 이 약 환자 및 79 명의 위약 환자 기반. 1 명의 환자는 관련된 경증 상기도 감염을 경험하였다.
[3] 169 명의 이 약 환자 및 80 명의 위약 환자 기반. 관련된 출혈은 없었다

- 감염 및 기생충 감염 (Infections and infestations)
상기도 감염이 (24.9 %) 보고된 반응의 반 이상을 차지하였고, 그 다음을 귀 감염, 하기도 감염과 폐 감염이 차지하였다 (각각 4.1 %).
- 소아 환자
만 2세 ~ 만 17세 연령 범위의 환자 102명이 있었다. 전체 환자군과 비교하여 소아 환자에서 안전성과 내약성 프로파일과 관련하여 임상적으로 의미 있는 차이는 없었다.
3) SJIA
만 2세 ~ 만 20세 미만의 SJIA 환자, 만 2세 ~ 만 16세 미만 293명, 만 16세 ~ 만 18세 미만 21명, 만 18세 ~ 만 20세 미만 10명 포함, 총 324명이 임상 시험에서 이 약을 투여 받았다. 2개의 주요 3상 시험에서, 위약과 비교한 이 약의 안전성이 연구되었다.
MedDRA 버전 15.0 기관계 분류에 따라 이상반응이 나열된다. 각 기관계 분류 내에서 약물이상반응은 빈도 범주에 따라 가장 흔한 것이 먼저 제시된다. 빈도 범주는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 (≥1/10); 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100); 드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000); 알 수 없는 빈도(이용 가능한 자료로 추정할 수 없음). 각 빈도 그룹 내에서, 중대성이 낮아지는 순서로 약물이상반응이 제시된다.

표 3. 주요 SJIA 임상 시험에서 보고된 약물이상반응 요약표

	G2301			G2305		빈도 범주
	파트I	파트II				
	이 약 N=177 n(%)	이 약 N=50 n(%)	위약 N=50 n(%)	이 약 N=43 n(%)	위약 N=41 n(%)	
감염 및 기생충 감염 (Infections and infestations)						
감염 (예, 비인두염 (바이러스성), 상기도감염, 폐렴, 비염, 인두염, 편도선염, 부비강염, 요로감염, 위장염, 바이러스 감염)	97 (54.8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30.2%)	5 (12.2%)	매우 흔하게
위장 장애						
복통 (상부)	25 (14.1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2.4%)	매우 흔하게
일반적인 장애 및 투여 부위 병태						
주사 부위 반응*						
경증	19 (10.7%)	6 (12.0%)	2 (4.0%)	0	3 (7.3%)	매우 흔하게
중등증	2 (1.1%)	1 (2.0%)	0	0	0	흔하게
*주사 부위 반응은 시험 중단을 초래하지 않았음.						

4) 고령자 환자

만 65세 이상 환자에서 유의한 안전성 프로파일 차이는 관찰되지 않는다.

5. 일반적 주의

감염

이 약의 치료는 의학적 중재가 필요한 활동성 감염 환자를 대상으로 시작되거나 지속되어서는 안 된다.

이 약의 치료 중, 비정상적 또는 기회 감염의 드문 사례 (아스페르길루스증, 비정형 마이코박테리아 감염, 대상 포진 포함)가 보고되었다. 이들 보고된 사례는 이 약과의 인과 관계를 배제할 수 없다.

종양괴사인자 (TNF) 억제제와 함께 이 약을 병용하는 것은 심각한 감염 위험을 증가시킬 수 있으므로 권장되지 않는다.

임상 시험에서 PPD 피부 반응 검사를 받은 CAPS 환자의 약 12%에 대하여 이 약의 치료 중 추적 관찰 검사 결과는 양성이었으며, 잠복 또는 활동성 결핵 감염의 임상 증거는 없었다.

이 약과 같은 IL-1 억제제의 사용이 결핵의 재발 위험을 증가시키는지 여부는 알려지지 않았다. 치료 시작 전, 모든 환자는 활동성 또는 잠복 결핵 감염에 대해 평가되어야 한다. 특히 성인 환자의 경우, 이 평가가 세부 병력을 포함해야 한다. 예를 들어, 결핵 피부 반응 검사, 인터페론-감마-분비-검사 (Interferon-Gamma-Release-Assay, IGRA) 또는 흉부 X-선과 같은 적절한 스크리닝 검사가 모든 환자에서 시행되어야 한다 (국내의 권장 사항이 적용될 수 있다). 환자는 이 약의 치료 중 및 치료 후에 결핵의 징후와 증상에 대해 면밀하게 모니터링 되어야만 한다. 모든 환자는 이 약 치료 중 결핵을 시사하는 징후 또는 증상 (예, 지속적인 기침, 체중 감소, 미열)이 나타나는 경우 의학적 조언을 구하도록 교육받아야 한다. 특히 고위험 환자에서 PPD 검사가 음성에서 양성으로 전환 될 경우, 결핵 감염을 스크리닝 하기 위하여 다른 방법이 고려되어야 한다.

6. 상호작용

이 약과 다른 의약품과의 상호작용은 공식적으로 연구된 바 없다. 간 CYP450 효소의 발현은 IL-1 베타와 같이 만성 염증을 자극하는 사이토카인에 의해 억제될 수 있다. 따라서, CYP450의 발현은 이 약(canakinumab)과 같은 강력한 사이토카인 억제 요법을 도입하는 경우 정상화될 수 있다. 이것은 용량이 개별적으로 조절되는 좁은 치료역 (therapeutic index)의 CYP450 기질에서 임상적으로 적절하다. 이러한 종류의 의약품으로 치료 중인 환자에서 이 약으로 치료시작 시, 효과 또는 활성 물질 농도에 대한 치료적 모니터링이 시행되어야 하며 필요에 따라 의약품의 개별 용량이 조절되어야 한다.

임상 시험에서, 이 약은 요산염 저하 치료 (urate lowering therapy, ULT)와 함께 안전하게 투여되었다.
중대한 감염의 발생률 증가는 다른 IL-1 차단제와 TNF 억제제의 병용 투여와 관련이 있었다. 이 약을 TNF 억제제와 함께 사용하는 것은 이것이 중대한 감염의 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 권장되지 않는다.
이 약을 투여 받는 환자에 대한 생백신 접종의 효과 또는 생백신에 의한 이차적인 감염 전파에 대한 자료는 없다. 따라서, 생백신은 이 약과 병용 투여되지 않아야 한다. 가능하다면 소아와 성인 환자는 이 약 치료 시작 전 현행 예방접종 지침에 따라 모든 예방접종을 완료할 것이 권고된다.
건강한 성인 시험대상자를 대상으로 하는 시험의 결과에서 이 약 300 mg 단회 투여는 독감 및 당화 단백질 기반 수막구균 백신 예방 접종 후 항체 반응의 유도와 지속에 영향을 미치지 않았음이 입증되었다.
만 4세 이하 CAPS 환자 대상의 56주, 공개 시험의 결과에서, 생백신이 아닌, 표준 치료 어린이 예방접종을 시행한 모든 환자에서 보호 수준의 항체가 발생하였음을 보여주었다.

7. 임부, 가임여성 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

문헌이나 시판후 보고서에서 임부의 이 약 사용에 대한 자료는 제한적이다. 동물 시험은 생식 독성과 관련하여 직 · 간접적으로 유해한 영향을 보여주지 않는다. 태아/모체에 대한 위험은 알려지지 않았다. 동물 생식 시험이 인간에 대한 반응을 항상 예측하는 것은 아니기 때문에, 이 약은 명확하게 필요한 경우에만 임부에게 투여되어야 한다.
이 약과 같은 단일클론 항체는 주로 임신 제2분기 및 제3분기에 태반을 능동적으로 통과하여 태아에게서 검출될 수 있다. 제한된 인간 대상 자료에 따르면 탯줄 및 신생아의 혈액에서 이 약의 농도가 검출되었으며, 그 임상적인 영향은 알려지지 않았다. 그러나 자궁에서 이 약에 노출되었던 신생아에게는 모체가 출산 전 이 약을 마지막으로 투여 받은 후부터 16주 간 생백신 투여를 권장하지 않는다.
마모셋원숭이의 배아-태아 발달 연구에서 기관형성기에 이 약을 투여하였을 때 모계 독성이나 배아독성, 최기형성은 나타나지 않았으며, 임신 후기에 투여하였을 때도 태아나 신생아에서 이상사례는 나타나지 않았다.
마우스의 생식 연구에서 마우스 항-마우스 IL-1 베타 항체의 바람직하지 않은 효과는 관찰되지 않았으며, 출산 및 분만에 대한 효과도 나타나지 않았다.

2) 수유부

이 약이 사람의 모유로 이행하는지 여부는 알려지지 않았다. 수유를 받은 아동이나

모유 생산에 미치는 이 약의 영향에 대한 시험자료는 없다. 동물 시험에 따르면, 마우스의 항-마우스 IL-1 베타 항체는 젖을 먹는 마우스 새끼의 발생에 바람직하지 않은 효과를 나타내지 않았다.
이 약의 치료 중 수유는 권장되지 않는다.
3) 가임 여성 및 남성
생식 잠재력이 있는 여성에게 이 약의 사용에 대한 자료는 매우 제한적이다.
이 약이 인간 생식력에 미치는 잠재적 효과에 대한 연구는 아직 수행되지 않았다.
이 약은 마모셋원숭이(C. jacchus) 연구에서 수컷의 수정 매개 변수에 영향을 미치지 않았으며, 마우스의 항-마우스 IL-1 베타 항체는 수컷이나 암컷 마우스에 바람직하지 않은 영향은 없었다.

8. 소아 및 고령자에 대한 투여
1) 소아
크리오피린 관련 주기적 증후군 (CAPS), 종양괴사인자 수용체 관련 주기적 증후군(TRAPS), 고면역글로불린D증후군/메발론산 키나아제 결핍증(HIDS/MKD), 가족성 지중해열(FMF) :
만 2세 미만의 CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF 환자에서 이 약의 안전성 · 유효성은 입증되지 않았다. 만 2세 미만의 CAPS, HIDS/MKD 환자에 대한 자료는 제한적이다.
전신성 소아 특발성 관절염 (SJIA) : 만 2세 미만의 SJIA 환자에서 이 약의 안전성 · 유효성은 입증되지 않았다.
2) 고령자 (만 65세 이상): 고령자 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

9. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여
1) 신장애 환자 : 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
2) 간장애 환자 : 이 약은 간장애 환자를 대상으로 특별히 연구된 바 없다. 이 약은 인간 IgG 면역글로불린 항체이므로, 간장애가 이 약의 약동학에 영향을 끼치지 않을 것으로 예상된다.

10. 임상 검사치에의 영향
1) CAPS
- 혈액학
CAPS 환자를 대상으로 한 이 약의 임상 시험 중 헤모글로빈 평균값이 증가했고 백혈구, 호중구, 혈소판 평균값이 감소했다.
- 간 아미노전이효소
CAPS 환자에서 아미노전이효소의 상승이 드물게 관찰되었다.

- 빌리루빈
이 약으로 치료 받은 CAPS 환자에서 아미노전이효소의 동반 상승이 없는 무증상성 및 경증 혈청 빌리루빈 상승이 관찰되었다.
2) SJIA
- 혈액학
위약 군 환자 2명 (4.0%)과 비교하여 이 약군 환자 5명 (10.4%)에서 ≤0.8× 정상하한 (lower limit of normal, LLN)의 백혈구 수 (white blood cell count, WBC) 감소가 보고되었다.
$1x10^9$/L미만으로의 일시적인 절대 호중구 수 (absolute neutrophils count, ANC)의 감소가 위약 군 환자 1명 (2.0%)과 비교하여 이 약군 환자 3명 (6.0%)에서 보고되었다. ANC <$0.5x10^9$/L인 1건의 증례가 이 약 군에서 관찰되었고, 위약 군에서는 관찰되지 않았다.
경증 ($75x10^9$/L) 및 일시적인 혈소판 수 감소가 이 약 치료 환자 3명(6.3%) vs 위약 치료 환자 1명 (2.0%)에서 관찰되었다.
- ALT/AST
>3× 정상 상한 (upper limit of normal, ULN)의 높은 ALT 및/또는 AST 가 이 약 치료 환자 2명 (4.1%) 및 위약 치료 환자 1명 (2.0%)에서 보고되었다. 다음 방문 시, 모든 환자는 수치가 정상이었다.

11. 과량 투여 시의 처치
이 약의 과량 투여 경험은 제한적이다. 초기 임상 시험에서, 환자 및 건강한 지원자는 급성 독성의 증거 없이 10 mg/kg의 고용량을 정맥 내 또는 피하로 투여 받았다. 과량 투여의 경우, 어떠한 약물이상반응의 징후, 증상 또는 효과에 대해 환자를 모니터링하고 필요 시, 적절한 대증 요법을 시작할 것을 권고한다.

12. 적용상의 주의
1) 의사가 적절하다고 판단한 경우, 주사방법을 적절하게 교육한 후 환자 또는 보호자가 이 약을 주사할 수 있으며, 필요 시 의학적 조치를 취할 수 있다.
2) 이 약은 개별 사용을 위하여 일회용 바이알로 공급된다. 사용 전 실온에 세워 둔다. 용액은 입자가 없어야하고 유백색으로 투명하다. 또한 용액은 무색이거나 혹은 밝은 갈색-황색조를 띨 수 있다.
3) 투약을 위한 용량에 맞추어 필요한 양을 조심스럽게 취하고, 27G X 0.5“주사 바늘과 1mL 주사기를 사용하여 피하 주사한다. 바이알이 개봉되면 주사액을 즉시 사용한다. 흉터 조직에 주사하는 경우 이 약에의 노출이 불충분할 수 있으므로, 흉터 조직으로의 주사는 피한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 개봉하지 않은 바이알은 2℃ ~ 8℃에서 보관해야 한다. 2) 이 약은 냉동보관하지 않는다. 3) 이 약은 빛을 피하기 위하여 원래의 포장용기에서 보관한다. 4) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

○ 저장방법 및 사용기간

사용(유효)기간 : 제조일로부터 36개월 저장방법 : 밀봉용기, 냉장(2~8℃)보관하고 얼리지 말 것, 차광보관

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (위해성 관리계획) V3.0

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항제11호 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」제7조의2(위해성 관리 계획의 작성) 제1항제2호(희귀의약품)

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (의료기기)
신청일자	2021.03.04.	2021.03.04.	-	-	2021.03.16.	-
보완요청 일자	2021.06.30.	2021.06.29.	-	-	-	-
보완접수 일자	2021.08.23.	2021.08.23.	-	-	-	-
최종처리 일자	처리일 연장 ('21.06.04. → '21.07.20.) 2021.09.13.	2021.09.08.	-	-	2021.04.26.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] Ⅱ. 자료제출의약품

2) 당해품목 허가변경 1. 새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법·용량

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 | | |

[심사자 종합의견]

- 본 신청 건은 자기염증성질환 중 기 허가된 1) 크리오피린 관련 주기적 증후군(CAPS - ① 가족성 한냉 자가염증성 증후군(FCAS)/가족성 한냉 두드러기(FCU), ② 머크-웰스 증후군(MWS), ③ 신생아 발편 다발성 염증질환(NOMID)/민상 영아 신경 피부 관절 증후군(CINCA))과 2) 활동성 전신성 소아 특발성 관절염(SJIA)에
  3) 종양괴사인자 수용체 관련 주기적 증후군(TRAPS) 4) 고면역글로불린 D증후군/메발론산 키나아제 결핍증(HIDS/MKD), 5) 가족성 지중해 열(FMF)를 효능·효과 및 용법·용량에 추가하기 위함이며, 해당 핵심 임상결과의 사용상의 주의사항 내용을 업데이트하고, 현재 수행중인 위해성 관리계획에 반영하는 내용을 신청함.
- 효능·효과 추가와 관련한 핵심 시험 3상 1건을 제출했으며, 투여 후 15일 및 16주에 완전반응(완전반응 정의: PGA<2이하, CRP< 10mg/L)에 도달하고 유지되는 비율(1차 평가변수) 평가 시 세 적응증 모두 위약 대비 우월성함을 입증했으며, 나머지 평가변수 및 장기평가(72주까지)에서도 효과 유지를 입증하였음. 안전성 관련 기존 CAPS 및 SJIA에서 발생된 프로파일과 거의 유사하였고 사망 및 ADA 발생은 없었음.

[약어 및 정의]

- AID (autoinflammatory disease) : 자가 염증성질환
- 주기적 발열증후군(단일유전질환)
- CAPS (Cryopyrin-Associated Periodic Syndroms) : 크리오피린 관련 주기적 증후군(주기적 열 증후군 중 크리오피린 관련)
- FCAS/ FCU (Familial Cold Autoinflammatory Syndrom/ Familial Cold Urticaria) : 가족성 한냉 자가염증성 증후군/가족성 한냉 두드러기
- MWS (Muckle-Wells Syndroms) : 머클-웰스 증후군
- NOMID (Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease) : 신생아 발현 다발성 염증 질환
- CINCA (Chronic Infantile Neurolocial, Cutaneous, Articular Syndrom) : 만성 영아 신경 피부 관절 증후군
- TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome) : 종양괴사인자 수용체 관련 주기적 증후군
- HIDS/MKD (Hyperimmunoglobulin D Syndrome/Mevalonate Kinase Deficiency) : 고면역글로불린D증후군/메발론산키나아제 결핍증
- FMF (Familial Mediterranean Fever) : 가족성 지중해열, crFMF : 콜키신 내성 가족성 지중해열
- SJIA (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis) : 전신성 소아 특발성 관절염

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- Canakinumab(=ACZ885) : 사람 IL-1β를 저해하는 작용을 가진 사람 단일클론항체(IgG1/κ). 사람 IL-1α 또는 IL-1 수용체 길항제(IL-1Ra)와 교차 반응하지 않고, 사람의 내인성 IL-1β가 표적세포 표면에 위치한 동족수용체(cognate receptor)에 결합하는 것을 막아서, 단일 유전성 질환 또는 비유전성 자가염증질환으로 인한 자가염증성질환 시 과도하게 분비되는 IL-1β로 인해 발생하는 전신염증(고열, 관절통, 피부발진 등)을 억제시킴. 기 허가는 단일 유전성 질환중 CAPS와 비유전성 자가염증질

환중 SJIA에 대해 허가 되었고, 금번에는 단일 유전질환중 HIDS/MKD, TRAPS, crFMF를 추가 신청함.

1.2. 기원 및 개발경위

- 관련한 효능·효과 및 용법·용량에 추가하며, 사용상의 주의사항과 위해성 관리계획에 추가한 건임.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 자가염증성 질환과 주기적 발열증후군

자가면역질환의 경우 자가항체나 항원특이 T세포가 발견되는 반면, 자가 염증성질환은 B세포나 T세포의 관여(adaptive immunity) 없이 선천면역(호중구, 대식세포, 수지상세포, NK세포등)의 조절장애로 인해 발생하며 이들 세포의 유전적 돌연변이 등으로 인해 감염인자 등의 특별한 면역활성 유발인자 없이도 지속적으로 사이토카인(주로 IL-1) 과다분비로 인해 신체를 손상시키는 높은 발열(주기적 발열증후군)과 표적 기관 및 신체 계통에서 특징적인 징후 및 증상(즉, 장막염, 호중구증가성 발진, 점막피부궤양, 관절통/관절염, 무균수막염/두통)을 수반하는 전신 염증의 재발성 에피소드임.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 감염 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신청 적응증에 대해 희귀지정 받음.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음(기 허가 시 제출된 자료로 갈음 가능)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽(EMA) 자료제출증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 핵심 임상시험(ACZ885N2301= N2301) 3상 1건, 6.5.2항 참조

TRAPS, HIDS/MKD, FMF 환자를 대상으로 한 카나키누맙에 대한 무작위, 이중눈가림, 위약 대조 연구, 이후 무작위배정, 투여 중단/투여빈도 감소 및 공개라벨 장기 투여 시험 * Data cut-off: 16주 1차 평가변수 분석을 위한 마지막 환자의 마지막 방문

· 목적

(1차) 제15일째 index flare의 해결 및 16주 투여 기간 동안 새로운 disease flare가 없는 것으로 정의되는 질환 활성의 임상적으로 의미있는 감소에 있어서 위약 대비 카나키누맙 150 mg(또는 체중이 ≤ 40 kg인 환자는 2 mg/kg) 매4주 피하 투여의 우월성 입증

· 적응증 및 대상 환자수 : TRAPS, HIDS/MKD, FMF 환자

◦ 전체 무작위배정 181명, 비-무작위 공개라벨 투여군 4명

TRAPS 코호트 : 46명 무작위배정 / HIDS/MKD 코호트 : 72명 무작위배정/ crFMF 코호트 63명 무작위배정

◦ 주요 선정기준

: 무작위배정 코호트는 스크리닝 방문 당시 2세 이상 남녀, 비-무작위배정 환자는 생후 28일 초과 및 2년 미만

TRAPS	TRAPS에 대한 임상적 진단이 있어야 하고 스크리닝 시점에는 활성 flare가 없음. TNFRSF1A gene mutation이 있고, 만성적 또는 주기적인 질환 활성의 재발이 있어야 함. 무작위 배정 시 PGA≥2 및 CRP>10mg/L인 활성 임상 TRAPS flare가 있어야 함
HIDS	HIDS 의 임상적 진단을 받았으나, 스크리닝 시점에 active flare는 없어야 함. HIDS에 대한 genetic/enzymatic 진단을 받아야 함. 예방적 치료를 받지 않은 6개월간 3회 이상의 열성 급성 HIDS flare의 병력 기록이 있어야 함. 무작위배정 시 PGA≥2 및 CRP>10mg/L인 활성 임상 HIDS flare가 있어야 함
crFMF	Tel Hashomer 기준에 따른 제1형 FMF 질환으로 진단받았으나, 스크리닝 당시 active flare는 없고 알려진 MEFV gene exon 10 mutations 중 1개 이상, 다음 2가지 기준 중 1개(콜히친 치료에도 불구하고 활성 질환인 기PGA≥2 및 CRP>10mg/L인 활성 임상 HIDS flare가 있어야 함 또는 콜히친 치료에 불내성임이 기록된 경우) 무작위배정 시 염증과 장막염으로 특징지어지는 급성 crFMF, PGA≥2인 활성의 임상적 crFMF flare, CRP>10 mg/L이어야 함.

· 설계

- 총 113주
- 3개의 무작위배정 코호트 포함(질환 당 1가지의 코호트씩)

개별 환자 코호트는 다음 4개의 시험 시기에서 동일한 시험 설계를 따름.

① Epoch 1 : 스크리닝 시기

② Epoch 2 : 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군 환경에서 150 mg(또는 체중이 ≤ 40 kg인 환자는 2 mg/kg) 매 4주 카나키누맙 용량 요법의 유효성 및 안전성 자료를 제공한 16주 무작위배정 투여 시기

③ Epoch 3 : 감소한 투여 빈도로 임상 유효성을 유지하는 카나키누맙의 잠재성을 평가하기 위해 카나키누맙 반응자를 카나키누맙 150 mg 매 8주, 300mg 매 4주 또는 매 8주, 위약에 재무작위 배정하는 추가 41주 시기

④ Epoch 4 : 장기 안전성 자료를 수집하는 72주 공개 투여 시기

Figure 9-1 Overall study design

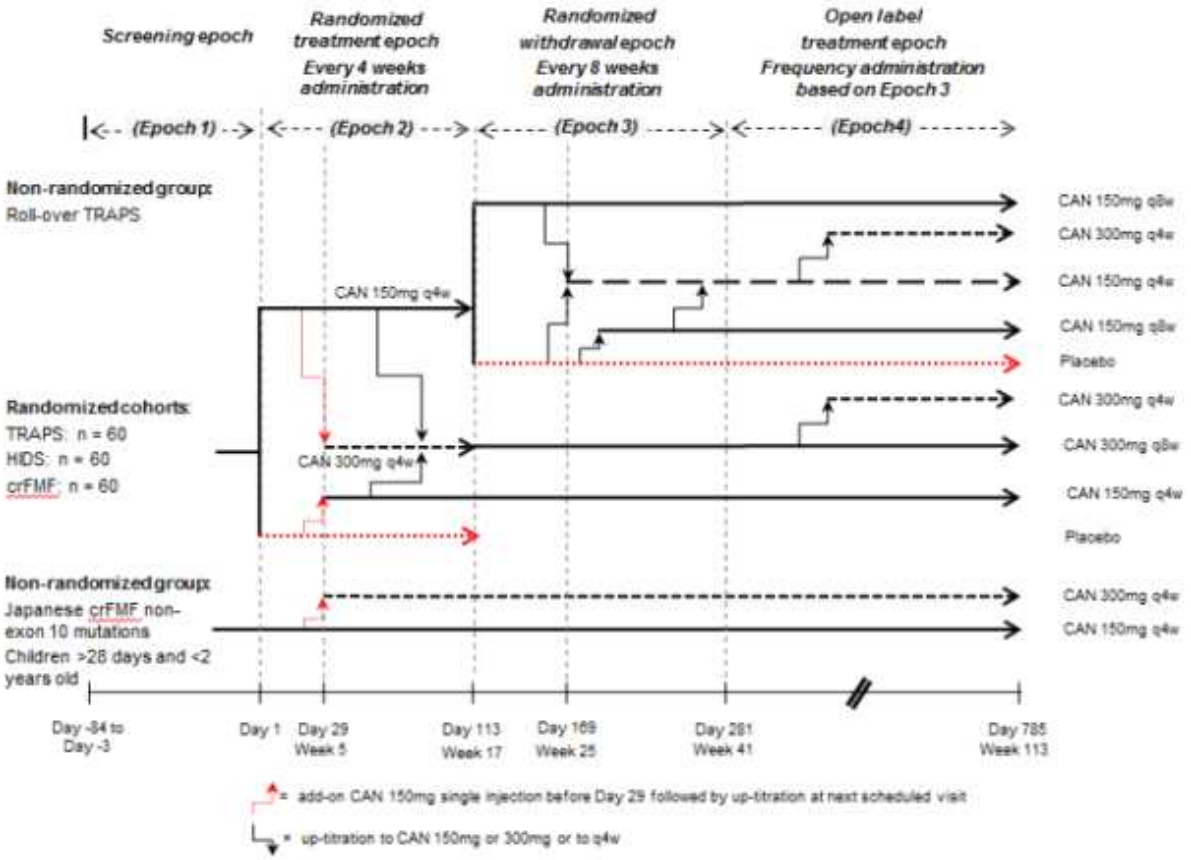


Figure 9-2 **Cohort detail: screening (Epoch 1) and randomized treatment (Epoch 2)**

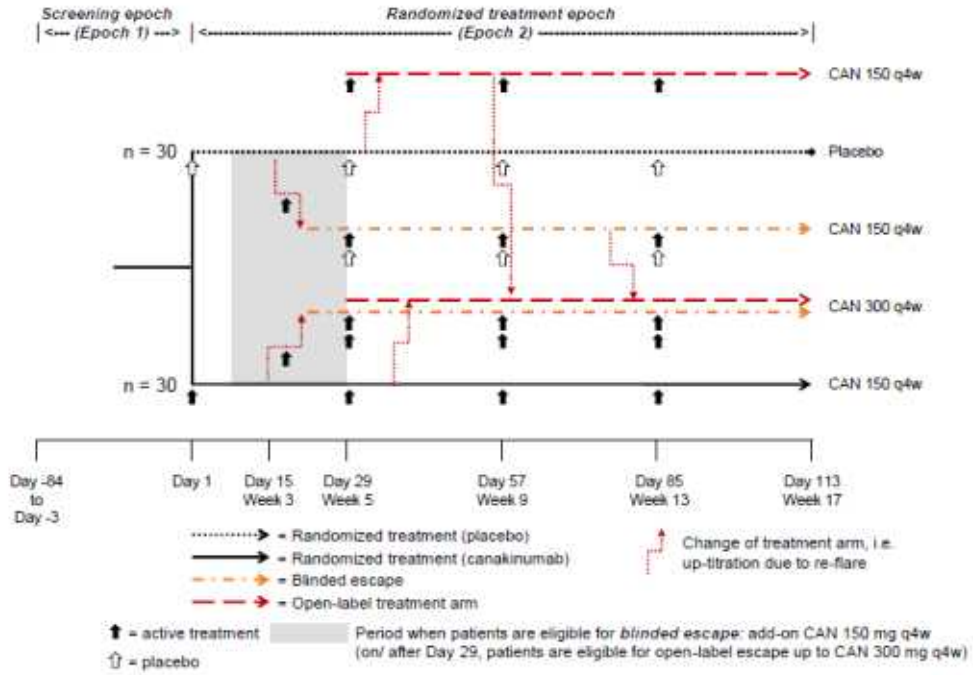
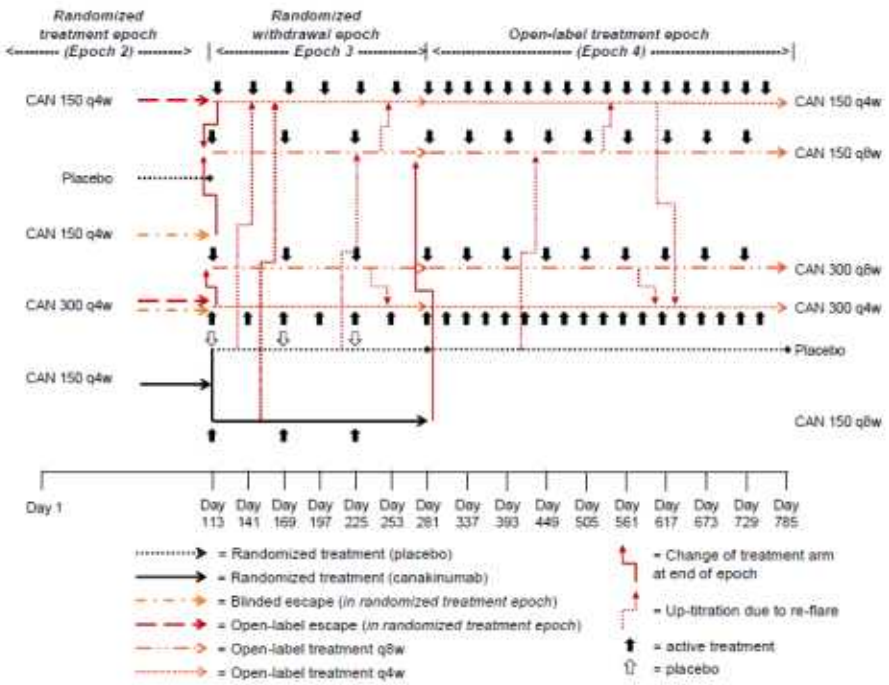


Figure 9-3 **Cohort detail: randomized withdrawal (Epoch 3) and open-label treatment (Epoch 4)**



· 평가변수

- 유효성 평가변수 : index flare의 해결, new disease flare, PGA, inflammatory markers (CRP and SAA), PPGA, physician's severity assessment of key disease-specific signs and symptoms, number of fever episodes, use of rescue medication, AIDAI, CHQ-PF50, SF-12, SDS
  '반응자(responder)'의 정의 : 제15일째 index disease flare가 해결(PGA<2이고 정상 범위의 CRP(≤ 10mg/L), 또는 베이스라인 대비 ≥70% 감소)되고 index flare의 해결 시점부터 Epoch2 종료시까지 새로운 flare(PGA≥2 및 CRP≥3 mg/L)가 발생하지 않은 환자
- 안전성 평가변수 : AEs, SAEs 등

· 결과

- 1차 평가변수 만족 : 카나키누맙은 위약 대비 3가지 코호트 모두에서 제15일째 index flare가 해결되고, 남은 Epoch2 기간 동안 새로운 flare를 경험하지 않은 환자의 비율에 있어서 우월성을 보였음.
- 위약군보다 카나키누맙 투여군에서 완전반응을 달성한 환자들이 연령, 이전 생물의약품 투여 경험, 콜히친 병용 여부(crFMF)와 상관없이, 더 많았음. 대부분의 환자가 카나키누맙 150mg Q4W 투여를 잘 유지했으나, TRAPS 환자의 36%, HIDS/MKD 환자, crFMF 환자의 16%, 의 32%가 300mg Q4W로 증량
- 안전성 결과 : 기허가된 안전성 발생항목에서 새롭거나 예측하지 못한 발견은 없었음. 특히 약물이상반응으로 감염(비인두염, 상기도감염등)과 주사부위반응, 호중구 수 감소 및 혈소판수 감소가 발생하였음. 어느 코호트에서도 사망례는 없었고 ADA발생 환자도 없었음.

6.3. 생물약제학시험

- 해당사항 없음

6.4. 집단 약동학시험

- 주기성 발열 증후군 (crFMF, HIDS / MKD 및 TRAPS) 환자에서 canakinumab (ACZ885)의 집단 약동학

· 목표

- 인구학적 PK 접근법을 사용하여 crFMF, HIDS / MKD 및 TRAPS 환자에서 카나키누맙의 약동학을 설명.
- CAPS 환자와 crFMF, HIDS / MKD 및 TRAPS 환자에서 카나키누맙의 약동학 비교.

· 시험 디자인

- CAPS 환자를 포함한 5개의 임상시험의 약동학 결과를 분석함.
- crFMF, HIDS/MKD 및 TRAPS는 5개의 임상시험 중 2개의 임상시험을 사용함.
- 이전에 행해진 CAPS 환자에서 카나키누맙의 모집단 PK 결합 모델은 해당 분석에 사용된 선형 2구획 모델, sc 투여 및 정맥 내 일정한 속도로 투여 후의 1차 흡수를 잘 설명해주었음.
- 주기성 열 증후군에서 얻은 약동학 샘플이 많이 없으므로 흡수율 Ka, 와 생체이용율은 CAPS 환자군에서 얻은 값으로 고정됨.
- 베이스라인에서 나이의 영향은 흡수율에 고정되었고, CAPS 결과에 나타난대로 34세를 중앙값으로 고정함.
- 베이스라인에서 몸무게 또한 공변량으로 포함됨.

· 결과

- PK 샘플의 탐색적 분석
- 이전 CAPS 환자 대상으로 얻어진 데이터에서 추정한 모델과 실제 측정치는 전반적으로 유사하였

으며 CAPS로 예측한 모델보다는 경미하게 높은 카나키누맙 농도를 보였음.

· 결론

- 1 구획 PK 모델은 crFMF, HIDS / MKD, TRAPS 및 CAPS 환자에서 카나키누맙의 피하 투여 후 관찰된 농도를 적절하게 설명함. Canakinumab의 약동학은 4 개의 환자 하위군에서 전반적으로 유사했으며, 결합된 집단에 대해 약동학적 변수가 추정되었음.
- 집단 PK 모델에서 추정된 PK 매개 변수는 체중 55kg의 주기성 발열 증후군을 가진 전형적인 환자에서 CL = 0.14L/일 (30.8 % CV 환자 간 가변성)의 느린 혈청 청소율과 Vd= 4.96L (27.2 % CV 환자 간 가변성)가 관찰되었음. 최종 반감기 (t1/2)는 약 26일 (25.2 % CV 환자 간 가변성)이었음.
- 카나키누맙의 CL은 시간 의존적이지 않은 선형이었음.
- CL와 Vd는 체중에 따라 다르며 동계 allometry 지수는 각각 0.86 및 1.02로 추정.
- 베이스라인의 연령, 성별 및 알부민은 체중 조정 후 CL에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음.
- 제형 (LYO vs. LIVI)과 민족성 (일본인 vs. 비 일본인)이 주기성 발열 증후군 환자에서 카나키누맙의 약동학에 영향을 미치지 않는다고 간주함.
- 시뮬레이션에 근거하여, 150 mg q4w 투여 요법 후 16 주차에 카나키누맙의 최소 농도(Cmin)는 15 μg/mL (90 % 범위 8 – 29 μg/mL)로 추정됨.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 1건의 유전성 주기적 발열 (Hereditary Periodic Fevers; TRAPS, HIDS, 또는 crFMF)이 있는 환자를 대상으로 한 3상 임상 시험

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

제목 : 유전성 주기적 발열 (Hereditary Periodic Fevers; TRAPS, HIDS, 또는 crFMF)이 있는 환자를 대상으로 한 canakinumab의 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 이어 무작위 배정 중단/ 투여 빈도 감소 및 공개 – 라벨 장기 치료 기간을 수반한 연구(ACZ885N2301= N2301)

시험목적

- 1차 목적
  - 매 4주 마다 canakinumab 150 mg (또는 체중 ≤ 40 kg인 환자의 경우 2 mg/kg) sc 용량 치료가 Day 15에 index 발적의 해소와 치료, 16 주에 걸쳐 신규 질환 발적이 없는 것(Epoch 2 종료시까지)으로 정의한 질환 활동성의 임상적으로 의미 있는 감소를 달성하는데 위약보다 우월하다는 것을 입증.
- 2차 목적
  - Week 16 종료시 주치의의 전반적 질환 활동성 평가 (Physician Global Assessment of disease activity, PGA) < 2 (“극소” 또는 “없음”)를 달성하는 환자 백분율 평가
  - Week 16 종료시 혈액학적 관해가 있는 환자 백분율 평가 (C-반응성 단백질 (C-reactive protein, CRP) ≤10 mg/L로 정의)
  - Week 16 종료시 정상화된 혈청 아밀로이드 A (serum amyloid A, SAA) level을 갖는 환자 분율 평가 (SAA ≤10 mg/L로 정의)
  - 카나키누맙의 장기 안전성, 내약성, 면역원성 평가

- 카나키누맙의 약동학/ 약력학 평가

평가변수

- 일차 유효성 평가변수
  - 무작위 배정된 치료 시기(제2기) 및 전체 시험에 대해 각 코호트 내의 반응자 비율 ; 반응자는 제 15일에 지표 질환 악화가 해소되었고 제2기의 나머지 동안 새로운 악화를 겪지 않았던 환자로 정의됨.
  - 지표 악화(무작위배정 당시의 초기 악화)의 해소는 제15일의 방문 시 2 미만의 PGA 수준과 정상적인 범위(10mg/L 이하로 정의됨) 이내이거나 베이스라인 대비 70% 이상 감소한 CRP를 나타냈던 환자로 정의함.
  - 첫 16주 동안 새로운 악화가 없는 것과 관련하여 새로운 악화는 지표 악화가 해소된 때부터 2 이상의 PGA 수준 및 30mg/L 이상의 CRP로 정의함.
  - 제2기 중에 카나키누맙군에서 단계적 용량 증량을 필요로 했거나 위약에서 카나키누맙으로 교차되었거나 일차 평가변수를 평가하기에 앞서 모든 사유로 인해 해당 시험을 중단했던 환자는 비반응자로 여겨짐.
- 이차 유효성 평가변수
  - Epoch 2에서 3가지 이차 유효성 평가 변수가 검증되었고 16주 분석에 기록됨.
  - 16 주차에 PGA <2 (“최소“또는 “없음“)를 달성한 환자의 비율 평가.
  - 16 주차에 혈청 학적 관해가 있는 환자의 비율을 평가(CRP ≤10mg/L로 정의)
  - 16 주차에 정상화 된 SAA(Serum Amyloid A; 혈청 아밀로이드 A) 수준을 가진 환자의 백분율을 평가(SAA≤10 mg/L로 정의)
  - Epoch 3에서는 한 개의 추가 2차 유효성 변수가 평가되고 40 주차 분석에서 보고됨.
  - 위약과 비교하여 canakinumab q8w 요법으로 전환했을 때 임상적으로 의미있는 반응(새로운 발적 없음)을 유지한 Epoch 2에서 canakinumab 반응자의 백분율 평가.

시험대상자

- 총 181명의 환자가 무작위 배정되었고 4명의 환자는 무작위 배정되지 않은 공개 라벨 치료 arm에 참여.
- crFMF 코호트에서, 100명의 환자가 스크리닝, 63명의 환자가 무작위 배정됨 (150 mg q4w 카나키누맙에 31명 및 위약에 32명).
- HIDS/MKD 코호트에서, 98명의 환자가 스크리닝, 72명의 환자가 무작위 배정됨 (150 mg q4w 카나키누맙에 37명 및 위약에 35명).
- TRAPS 코호트에서, 82명의 환자가 스크리닝, 46명의 환자가 무작위 배정됨(150 mg q4w 카나키누맙에 22 명 및 위약에 24 명).
- 무작위 배정된 환자 모두 전체 분석 세트 (유효성 분석) 및 안전성 세트 (안전성 분석)에 포함됨.
- 4명의 무작위 배정되지 않은 환자는 (비-exon 10 돌연변이가 있는 2 명의 crFMF 환자와 28 일 ~ 2 세인 2 명의 HIDS/MKD 환자) 공개 라벨 치료함.

주요 선정 기준

- 연구 인구군은 무작위 배정된 코호트에서 스크리닝 방문 시점에 2 세 이상인 남성 및 여성 환자와 무작위 배정되지 않은 치료 arm에서는 28 일 ~ 2 세 환자로 구성됨.
- 무작위 배정된 crFMF 환자
  - 스크린 시점에서 활동성 발적이 없었지만, Tel Hashomer 기준에 따른 type 1 FMF 질환 진단, 적

어도 1 개의 기지의 MEFV 유전자 exon 10 돌연변이, 다음 2 기준 중 1 가지: colchicine 요법에도 불구하고 활동성 질환 기록 또는 colchicine 유효량에 불내성 기록. 무작위 배정시, 환자들은 염증 및 장막염을 특징으로 하는 급성 crFMF 발적, PGA ≥ 2, CRP > 10 mg/L로 입증된 활동성 임상 crFMF 발적이 있어야 함.

- 무작위 배정된 HIDS 환자
  - 스크리닝 시점에서 HIDS 임상 진단을 받았지만 활동성 발적이 없음
  - HIDS 유전적/ 효소 진단, 예방 치료를 받고 있지 않은 경우 6 개월 기간에 이전에 ≥ 3 건의 발열성 급성 HIDS 발적 병력 기록. 무작위 배정시, 환자는 PGA ≥ 2 및 CRP > 10 mg/L로 입증된 활동성 임상 HIDS 발적이 있어야 함.
- 무작위 배정된 TRAPS 환자
  - TRAPS 임상 진단을 받았지만 스크리닝 시점에 활동성 발적 없음
  - TNFRSF1A 유전자 돌연변이, 만성 내지 재발성 질환 활동성 주기성. 무작위 배정시, 환자들은 PGA ≥ 2 및 CRP > 10 mg/L로 입증된 활동성 임상 TRAPS 발적이 있어야 함.

시험방법

- Canikinumab 1ml 용액에 150 mg/mL 및 위약
- 무작위 배정 코호트 (crFMF, HIDS/MKD, TRAPS)
- 12 주 지속 기간까지의 환자 적합성을 평가하는 스크리닝 epoch (Epoch 1)
- 이중 맹검 위약 대조 평행군 -arm setting에서 유효성 및 안전성 자료를 제공한 16 주 무작위 배정 치료 epoch (Epoch 2) (환자는 canakinumab 150 mg q4w 또는 위약에 무작위 배정됨).
- 이 무작위 배정 치료 epoch는 2 개의 가능한 escape options을 포함한다:
  - Day 8 ~ Day 28 맹검 escape (무작위 배정 요법은 여전히 맹검 상태이고 환자는 공개 - 라벨 구제 용량 150 mg canakinumab을 투여할 수 있음)
  - Day 29 ~ Day 112까지 공개 라벨 치료
- 처음에 canakinumab 150 mg q4w에 무작위 배정되어 Epoch 2에서 다시 발적이 일어나지 않은 canakinumab 반응자 환자를 투여 빈도 감소시 임상적 유효성을 유지하는 canakinumab 가능성을 평가하기 위하여 canakinumab 150 mg q8w 또는 위약에 다시 무작위 배정하는 24 주의 무작위 배정 중단 epoch (Epoch 3).
- canakinumab에 대한 장기 안전성 자료를 수집하기 위한 72 주의 공개 라벨 치료 epoch (Epoch 4)

● 무작위 - 배정되지 않은 환자

- 비-exon 10 돌연변이가 있는 일본인 crFMF 환자가 Epoch 2의 공개 라벨 치료에서 연구에 참여.
- > 28일~< 2세 환자가 Epoch 2 공개 라벨 치료 연구에 참여.
- 임상 연구 ACZ885D2203 그리고/또는 이어진 다양한 환자 프로그램 (Multiple Patient Program, MPP) 치료 계획 ACZ885D2207M에 이전에 참여하는 Roll-over TRAPS환자는 Epoch 3의 공개 - 라벨 치료에 참가가 허용.

● 비-exon 10 돌연변이인 일본인 crFMF 환자와 crFMF, HIDS/MKD 또는 TRAPS가 있는 >28일~<2세 환자의 무작위 배정되지 않은 군은 아래 4개의 epochs에서 연구 디자인을 준수

- 12 주 지속 기간까지의 환자 적합성을 평가하는 스크리닝 epoch (Epoch 1)
- 16 주 공개 라벨 epoch (Epoch 2)
- 24 주 공개 라벨 epoch (Epoch 3)
- canakinumab의 장기 안전성 자료를 수집하기 위한 72 주 공개 라벨 치료(Epoch 4)

결과(도표화 자료 등)

1. 인구 통계 및 베이스라인

[crFMF 코호트]

- 모든 환자는 콜히친 요법에도 불구하고 활성인 질환을 겪고 있었거나 콜히친의 유효 용량에 불내성이었음.
- 베이스라인의 연령 중위값은 18살 이었으며, 코호트의 45%는 18세 미만이었으면 3명의 시험대상자는 6살 미만이었음.
- 대부분의 시험대상자(81.7%)는 백인이었으며, 대략 절반 이상의(53.3%) 시험대상자가 남성이었음.
- 비-엑손 10 돌연변이 일본인 시험대상자 2명(3.3%)을 제외하고 모든 시험대상자는 MEFV 유전자 엑손 10에 돌연변이가 있음.
- 가장 빈번한 돌연변이는 M694V(85.0%), M694I(10.0%)이었음.
- 유병기간의 중위값은 13.8년 이었으며, 발열 발생은 년당 17.5회 였으며 중증도는 중등(56.7%) 또는 심각(28.3%)이었음.
- CRP와 SAA의 베이스라인 중앙값은 각기 102.0 mg/L 및 618.0 mg/L였음.

[HIDS/MKD 코호트]

- 환자 모두 HIDS/MKD의 유전적 또는 효소적 진단 및 과거 병력을 나타냈고 무작위배정 당시의 임상적 및 혈청학적 기준으로 정의된 활성인 질환도 나타났음.
- 무작위 배정된 카나키누맙군과 위약군 가운데 대체로 동등하였음.
- 평균 나이는 13.5세였고 해당 코호트 중 75%가 18세 미만이었으며 환자 17명은 6세 미만이었다. 여성(59.7%)이 남성(40.3%)보다 약간 더 많았음.
- 대부분의 HIDS/MKD 환자는 백인이었고 모두 MVK(메발론산 키나아제) 유전자에서 확인된 돌연변이를 나타냈음.
- 가장 흔한 돌연변이는 V377I(77.8%), I268T(23.6%) 및 V250I(4.2%)였음.
- 중앙값 유병 기간은 9.8년이었고 연간 악화의 중앙값은 12회였으며 환자 중 대부분은 PGA가 경증 또는 중등증인 질환 활성을 나타냈음.
- 모든 HIDS/MKD 환자는 베이스라인 시 10mg/L가 넘는 CRP 및 SAA를 나타냈음.

[TRAPS 코호트]

- TRAPS 환자에 대해 연구한 집단 모두 TRAPS의 유전적 및 과거 병력을 나타냈고 무작위배정 당시의 임상적 및 혈청학적 기준으로 정의된 활성인 질환도 나타냈음.
- TRAPS 환자의 인구 통계적 특성 및 베이스라인 시 질환 특성은 무작위 배정된 카나키누맙군과 위약군 가운데 대체로 동등하였음.
- 전체 코호트에서 평균 나이는 22세였고 해당 코호트 중 59%가 18세 미만이었으며 환자 7명은 6세 미만이었음.
- 남성과 여성의 수는 동일하였으며 대부분의 TRAPS 환자는 백인이었고 모두 TNFRSF1A 유전자에서 확인된 돌연변이를 나타냈음.
- 가장 흔한 돌연변이는 R92Q(전부 32.6%), T50M(17.4%) 및 C30Y(6.5%)였음.
- 중앙값 유병 기간은 8.2년이었고 연간 악화의 중앙값은 9회였으며 환자 중 절반 넘게 PGA가 경증 또는 중등증인 질환 활성을 나타냄.
- 300mg q4w로의 단계적 용량 증량을 받았던 TRAPS 환자는 150mg q4w를 계속 투여받았던 환자보다 더욱 중등증 또는 중증인 질환 활성을 나타내었음.
- 300mg q4w로의 단계적 용량 증량을 받았던 TRAPS 환자는 150mg q4w를 계속 투여받았던 환자보다 더욱 중등증 또는 중증인 질환 활성을 나타내었음.

[무작위배정되지 않은 코호트]

- 무작위 배정되지 않은 환자는 4명으로 엑손 10이 아닌 돌연변이가 있는 일본인 crFMF 환자 2명 및 생후 28일 초과이지만 2세 미만인 HIDS/MKD 환자 2명이었고 공개 치료를 개시하였음.
- 해당 시험에 무작위 배정되지 않은 TRAPS 환자는 없었음.
- 이들 환자는 제1일에 카나키누맙 150mg(또는 체중이 40kg 이하인 환자의 경우 2mg/kg)을 q4w 투여받았으며 제15일에 지표 악화의 해소를 평가함.

[crFMF]

- 엑손 10이 아닌 돌연변이가 있는 일본인 crFMF 환자 2명이 공개 카나키누맙을 투여받음.
- 환자 2명 모두 콜히친에 불내성이었고 최대의 콜히친 요법에서 활성인 질환을 나타냈음.
- 20세 여성, 2013년에 FMF진단 (2001년에 처음으로 증상이 나타남), 연간 악화는 12회 였으며 각각 평균적으로 2일 동안 지속, 베이스라인 시(제1일) PGA는 2였고 표준화한 현지 CRP는 159 mg/L였음.
- 29세 여성, 2011년에 FMF로 진단(1995년에 처음으로 증상이 나타남), 연간 악화는 15회, 평균적으로 10일동안 지속, 베이스라인 시(제1일) PGA는 3이었고 표준화한 현지 CRP는 45 mg/L였음.

[HIDS/MKD]

- 생후 28일 초과이지만 2세 미만인 HIDS 환자 2명이 공개 카나키누맙을 투여받았던 바 있음.
- 1세의 아시아인 남성, 2014년 8월에 HIDS/MKD로 진단(2013년 6월에 처음으로 증상이 나타났음), 연간 악화는 10회, 각각 평균적으로 7일 동안 지속, 베이스라인 시(제1일) PGA는 3이었고 표준화한 현지 CRP는 117.0 mg/L였음.
- 1세의 백인 남성, 2014년 8월에 진단(2014년 3월에 처음으로 증상이 나타났음), 연간 악화는 10회, 각각 평균적으로 4일 동안 지속, 베이스라인 시(제1일) PGA는 3이었고 표준화한 현지 CRP는 643.6 mg/L였음. 공개 카나키누맙 투여받음.

2. 일차 유효성 결과

- 일차 유효성 분석은 반응자(즉 제15일에 지표 질환 악화가 해소되었고 지표 악화가 해소된 때부터 제2기의 종료까지 새로운 악화를 겪지 않았던 환자)의 수를 비교하는 것이었음(카나키누맙군에서 단계적 용량 증량을 필요로 했거나 위약에서 카나키누맙으로 교차되었거나 일차 평가변수를 평가하기에 앞서 모든 사유로 인해 해당 시험을 중단했던 환자는 비반응자로 여겨졌음).
- 일차 목표는 3가지의 질환 코호트 모두에서 이루어졌으며, 이를 통해 빠르고 지속적인 질환 조절에 있어 위약 대비 카나키누맙의 우월성이 입증됨.
- 16주의 치료 기간 종료 시 카나키누맙을 투여받은 환자에서 위약을 투여받은 환자 대비 완전 반응(즉 전체 질환 조절)을 이룬 비율이 통계적으로 유의하게 더 높았음(crFMF: 61.29%vs6.25%, HIDS/MKD: 35.14%vs5.71%, TRAPS: 45.45% vs8.33%).
- 위약 대비 카나키누맙에 유리한 반응자 비율의 모든 치료 차이는 통계적으로 유의하였음. crFMF 코호트에서 위약 대비 카나키누맙을 투여받은 반응자가 55% 더 많았으며(OR=23.75, $p<0.0001$), HIDS/MKD 코호트에서 위약 대비 카나키누맙을 투여받은 반응자가 29% 더 많았고(OR=8.94, $p=0.0020$), TRAPS 코호트에서 위약 대비 카나키누맙을 투여받은 반응자가 37% 더 많았음(OR=9.17, $p=0.0050$).
- 무작위 배정 되지 않은 환자
  - 환자 4명 중 3명 (비 엑손 10 돌연변이가 있는 crFMF 환자 2명 및 HIDS/MKD 환자 1명>28일이지만 2 세 미만), 15일에 인덱스 플레어가 해결되었으며 Epoch 2 끝까지 새로운 플레어를 경험하지 않았음.
  - 나머지 HIDS/MKD 환자> 28 일이지만 2 세 미만, 또한 15 일에 인덱스 플레어가 해결되었지만 AE로 인해 Epoch 2 동안 연구를 중단함(무응답자로 분류).

- Per protocol
  - 제16주의 반응자 비율은 3가지의 질환 코호트 모두를 대상으로 제16주에 위약 대비 카나키누맙과 관련하여 유의하게 더 높았음.
  - TRAPS 환자에서 카나키누맙을 투여받은 반응자가 50.00%였고 위약을 투여받은 반응자가 9.52%였음(위험 차이=40%, OR=9.50, p=0.0054).
  - HIDS/MKD 환자에서 카나키누맙을 투여받은 반응자가 36.36%였던 데 비해 위약을 투여받은 반응자는 6.45%였음(위험 차이=30%, OR=8.29, p=0.0038).
  - crFMF 환자에서 카나키누맙을 투여받은 반응자가 60.00%였던 데 비해 위약을 투여받은 반응자는 3.85%였음(위험 차이=56%, OR=37.50, p<0.0001).
- SAA 수치에 기반한 반응
  - 제2기를 대상으로 한 일차 유효성 분석은 CRP 수치 대신 SAA 수치에 따라 지표 악화의 해소 및 새로운 악화를 도출함으로써 반복되었음. SAA 수치를 사용한 이 분석은 FAS 및 PPS 모두에 대해 수행하였음.
  - FAS에서 반응자를 정의하기 위해 SAA를 사용한 해당 분석의 결과는 CRP를 사용한 일차 분석의 결과와 일관되었음.
  - 카나키누맙은 3가지의 질환 코호트 모두에서 위약 대비 우월성을 계속 나타냈음.
  - TRAPS 환자에서 40.91%가 카나키누맙을 투여받은 반응자였던 데 비해 4.17%는 위약을 투여받은 반응자였음(위험 차이=37%, OR=15.92, p=0.0031).
  - HIDS/MKD 환자에서 35.14%가 카나키누맙을 투여받은 반응자였던 데 비해
  - 2.86%는 위약을 투여받은 반응자였음(위험 차이=32%, OR=18.42, p=0.0004).
  - crFMF 환자에서 환자 중 64.52%가 카나키누맙을 투여받은 반응자였던 데 비해 3.13%는 위약을 투여받은 반응자였음(위험 차이=61%, OR=56.36, p<0.0001).
  - PPS에서 반응자를 정의하기 위해 SAA를 사용한 해당 분석으로 유사한 결과가 입증되었음.
  - 카나키누맙은 3가지의 질환 코호트 모두에서 위약 대비 더 큰 유효성을 일관되게 입증하였음.
  - TRAPS 환자에서 45.0%가 카나키누맙을 투여받은 반응자였던 데 비해 4.76%는 위약을 투여받은 반응자였음(위험 차이=40%, OR=16.36, p=0.0033).
  - HIDS/MKD 환자에서 36.36%가 카나키누맙을 투여받은 반응자였던 데 비해 3.23%는 위약을 투여받은 반응자였음(위험 차이=33%, OR=17.14, p=0.0009).
  - crFMF 환자에서 환자 중 63.33%가 카나키누맙을 투여받은 반응자였던 데 비해 3.85%는 위약을 투여받은 반응자였음(위험 차이=59%, OR=43.18, p<0.0001).

이차 유효성 결과

- 해당 시험의 일차 목표가 이루어졌기 때문에, 전체 제I형 오류율을 조절하기 위해 위약 대비 카나키누맙의 우월성을 평가하는 미리 명시된 폐쇄 검정 절차로 이차 평가변수를 평가함(단측 검정).
- 카나키누맙은 crFMF, HIDS/MKD 및 TRAPS 코호트 모두에서 제16주에 PGA가 2 미만이고 CRP가 10mg/L 이하인 것과 관련하여 위약보다 우월하였음.
- 제16주에 SAA가 10mg/L 이하인 것과 관련하여 카나키누맙은 TRAPS 코호트에서 위약보다 우월했으며 crFMF 및 HIDS/MKD 코호트에서 위약 대비 더 큰 호전의 유사한 경향을 나타냈음.

[crFMF 코호트]

- crFMF 코호트에서 카나키누맙 150mg q4w군의 환자가 위약 대비 제16주에 2 미만의 PGA 점수(질환 활성이 없거나 최소임) (64.52% 대 9.38%), 10mg/L 이하의 CRP에 따른 혈청학적 완화(67.74% 대 6.25%) 및 10mg/L 이하로 SAA가 정상화(25.81% 대 0%)를 이룬 비율이 더 컸음.
- 2 미만의 PGA 및 10mg/L 이하의 CRP와 관련하여 카나키누맙에 유리한 치료 차이는 통계적으로 유의미했음.

- 카나키누맙은 빠르고 지속적인 발적 조절, 없거나 최소인 질환 활성, 혈청학적 완화 및 SAA의 정상화를 반영하는 일차 및 이차 유효성 평가변수 모두에서 위약 대비 crFMF 환자를 대상으로 더 큰 유익성을 입증하였음.

[HIDS/MKD 코호트]

- 나이와 무관하게 위약군 대비 카나키누맙군의 HIDS/MKD 환자가 제16주에 2 미만의 PGA, 10mg/L 이하의 CRP 또는 10mg/L 이하의 SAA를 이룬 비율이 더 높았음.
- 18세 미만의 환자에서 위약군 대비 카나키누맙군의 환자가 제16주에 정상화된 SAA를 나타낸 비율이 더 높았고, 18세를 넘는 소수의 HIDS/MKD 환자에서 치료군 간의 주요한 차이는 관찰되지 않았음.

[TRAPS 코호트]

- TRAPS 코호트에서 카나키누맙 150mg q4w군의 환자가 위약 대비 제16주에 2 미만의 PGA 점수(질환 활성이 없거나 최소임, 45.45% 대 4.17%), 10mg/L 이하의 CRP에 따른 혈청학적 완화(36.36% 대 8.33%) 및 10mg/L 이하로 SAA가 정상화됨(27.27% 대 0%)을 이룬 비율이 더 컸음.
- 3가지의 이차 유효성 평가변수 모두와 관련하여 카나키누맙에 유리한 치료 차이는 통계적으로 유의하였음.
- 종합해 볼 때 카나키누맙은 빠르고 지속적인 악화 조절, 없거나 최소인 질환 활성, 혈청학적 완화 및 SAA의 정상화를 반영하는 일차 및 이차 유효성 평가변수 모두에서 위약 대비 TRAPS 환자를 대상으로 더 큰 유익성을 입증하였음.

3. 약동학 및 약력학

- 연구 설계에 의해 허용 된 바와 같이, 환자는 8 일부터 28 일까지 150mg 카나키누맙을 추가 주사하여 맹검 구제 요법을 받거나/ 29일 이후에 임상 질환 활동 및 혈청 학적 기준에 따라 공개 라벨 카나키누맙 치료로 전환 할 수 있음.
- 1 주차 이후 총 카나키누맙 및 총 IL-1β 농도의 증가는 150mg에서 300mg q4w로 상향 조절한 환자와 카나키누맙 치료로 전환한 위약 환자에서 볼 수 있음.
- crFMF, HIDS/MKD 및 TRAPS 환자에서 관찰된 카나키누맙 및 총 IL-1β의 PK 특성은 다른 적응증에서 관찰된 PK와 일치하며 sc 용량 투여 후 인간 IgG1 분자에 대해 전형적임.

4. 안전성

9-1. 전반적인 노출 범위

- 시험 N2301 및 CAPS 통합 집단
  - 모든 ACZ885 그룹(기간 2 동안 카나키누맙을 적어도 1 회 투여한 모든 환자 포함)의 노출 중앙값은 각 코호트에 대해 113.0 일이었음.
  - 기간 2-4 에, 전체 ACZ 그룹(2015 년 8 월 25 일 자료 마감일까지 통합한 각 코호트(crFMF, TRAPS, 또는 HIDS/MKD)에서 각 환자의 카나키누맙 첫 투여일부터 수집한 모든 자료 포함)의 카나키누맙 노출 중앙값은 260.0 일(누적 노출: 114.85 환자-년)이었음. 전체 위약 그룹의 위약 노출 중앙값은 14.0 일(누적 노출: 9.39 환자-년)로 상당히 더 낮았는데, 처음에 위약에 무작위배정된 환자 중 대부분이 시험에서 조기에 카나키누맙 치료로 전환했기 때문임.
  - 카나키누맙 투여 환자는 전체 ACZ 그룹에서 그리고 코호트에 걸쳐 처음 16 주 동안 시험 치료에 대한 노출 기간이 유사하였으며 전체적으로, 환자 노출은 crFMF ACZ 그룹에서 가장 높았음.
  - 카나키누맙에 대한 전체 환자 노출은 CAPS 통합 그룹에서 289.33 환자-년 노출이었으며, 시험 N2301 보다 상당히 더 길었음. 환자의 3 분의 2 이상이 적어도 48 주 동안 치료를 받았으며(노출 평균 544.7 일, 노출 중앙값 496 일), 이는 시험 N2301 환자보다 상당히 더 길었음.

- 장기 안전성 집단
  - HIDS/MKD 환자 대상의 [Study D2402]에서, 9 명의 환자는 모두 6 개월간 치료를 받았으며, 이 기간에 환자는 카나키누맙 300 mg(≤40 kg 인 환자의 경우 4 mg/kg)을 6 주마다 투여하였음. 8 명의 환자는 24 개월 장기 치료 기간을 계속 진행하였다. 환자는 6 주마다, 제 127 일에 투여된 것과 동일한 용량을 투여받았음.
  - TRAPS 환자 대상의 [Study D2203]에서, 시험에 참여한 환자 20 명에 대한 카나키누맙의 전체 노출은 평균 1030.9 일, 중앙값 1065 일이었음. 대다수의 환자는 ≥ 925 일 노출되었으며 시험에서 투여된 주사 횟수 중앙값은 26.50 회이며, 범위는 18-32 회였음.
  - 카나키누맙 노출 평균과 중앙값은 모두 187.5 일이었다. 카나키누맙 용량 평균은 796.20 mg 이었으며 20 명의 환자는 모두 임상시험 계획서에 계획된 대로 5 회 또는 6 회 주사를 투여받았음.
  - 장기 치료 기간 동안 카나키누맙에 대한 노출 평균과 중앙값은 각각 616.40 일과 652.00 일이었음. 장기 치료 기간 동안 모든 환자 20 명에게 투여된 주사 횟수 중앙값은 17.50 회였음.
- 시판-후 노출
  - [PSUR 12] (마감일 2015 년 6 월 30 일)에 보고된 대로, 카나키누맙의 시판 경험으로부터 추정된 누적 노출은 약 7000 환자-년이었음.
  - 전체 노출 관점에서, 그리고 모든 용량 요법 하에 모든 적응증에 대해 치료받은 시험대상자를 고려하면, 완료 및 보고된 임상시험에서 >3400 명의 누적 시험대상자가 카나키누맙에 노출되었음.
  - 이 합계는 안전성 자료가 수집된 3140 환자-년을 조금 넘는 누적 임상시험 노출을 나타냄.

9-2. 시험대상자의 인구통계학적 특성 및 기타 특성
- N2301 및 CAPS 통합 집단
  - 기간 2-4 에서, 처음 무작위배정된 치료에 따른 환자의 인구통계 및 베이스라인 질병 특성은 전체 ACZ 그룹과 전체 위약 그룹 간에 유사하였음.
  - 평균 연령은 18.2-19.3 세이며 환자의 약 60%가 <18 세였음. 환자는 주로 백인이었으며 남성과 여성의 비율은 균형을 잘 이루었음.
  - 베이스라인 평균 CRP 수준은 전체 위약 vs 전체 ACZ 에 대해 146.5 mg/L vs 168.1 mg/L(중앙값 97.0-122.1 mg/L)였음.
  - 예상대로, 처음 위약에 무작위배정된 환자에 비해 처음 카나키누맙에 무작위배정된 환자에서 16 주 동안 누적 용량 수준이 >600 mg 인 경우가 더 많았음.
  - 환자의 인구통계 및 베이스라인 질병 특성은 일반적으로 코호트에 걸쳐 유사하였으나, HIDS/MKD 코호트의 환자가 다른 코호트에 비해 나이가 더 적었음. 다른 인구통계학적 특성은 코호트에 걸쳐 유사하였음.
  - 통합 CAPS 환자의 평균 연령은 28.4 세로, N2301 환자보다 나이가 상당히 더 많았으며 대다수는 여성이며 주로 백인이었고, N2301 환자와 유사한 비율을 보였음.

9-3. 이상반응

9-3-1. 흔한 이상반응

[SOC 별 AE; N2301 및 CAPS 통합 집단]
- 시험 N2301 의 기간 2-4 에서, 대다수의 환자는 적어도 하나의 AE 를 경험하였음 (전체 ACZ 그룹에서 83.4%, 전체 위약 그룹에서 60.4%).
- 전체 ACZ 그룹에서 가장 빈번히 영향을 받은 일차 SOC 는 감염 및 기생충 감염(59.2%)이었으며, 비인두염(10.7%)과 상기도 감염(10.1%)이 가장 흔한 감염 사건이었음. 전체 ACZ 그룹에서 환자의 25% 이상에 대해 보고된 AE 가 있는 기타 SOC 는 다음과 같다: 전신 장애 및 투여 부위 병태(40.8%), 위

장관 장애(37.3%), 근골격 및 결합 조직 장애(26.6%).

- SOC 는 crFMF, HIDS/MKD 및 TRAPS 코호트에 걸쳐 일관된 양상을 보였음. 카나키누맙으로 치료받은 환자에서 전체 AE 의 발생률은 3 가지 코호트에 걸쳐 유사하였음(crFMF, HIDS/MKD, TRAPS 에 대해 각각 84.5%, 85.3%, 79.1%,).
- 3 가지 코호트 모두에서 가장 흔히 보고된 SOC 는 감염 및 기생충 감염이었으며, 그 발생률은 crFMF 와 HIDS/MKD 코호트 간에 유사하였고(각각 62.1%와 67.6%) TRAPS 코호트(41.9%)에서 더 낮았음.
- 전신 장애 및 투여 부위 병태는 crFMF 와 TRAPS 코호트에서 발생률이 유사하였고(각각 34.5%와 34.9%), HIDS/MKD 코호트(50.0%)에서 더 높았음.
- 이는 주로 crFMF (8.6%)와 TRAPS (14.0%) 환자에 비해 HIDS/MKD 환자(36.8%)에서 발열의 발생률이 더 높았기 때문임. 참고로 코호트에 걸쳐, 특히 TRAPS 에서 환자 표본 수가 작았기 때문에, 유의미한 해석이 어렵고 몇 가지 사건의 차이에 매우 민감함.
  - 100 환자-년당 노출에 대해 보정했을 때, 가장 흔히 발생한 SOC 인 감염 및 기생충 감염은 전체 ACZ 그룹과 전체 위약 그룹 간에(204.6 vs. 202.3), 그리고 시험 N2301 의 전체 ACZ 그룹과 CAPS 통합 그룹 간에(204.6 vs. 193.9) 유사한 발생률을 보였음.

[PT 별 AE; N2301 및 CAPS 통합 집단]

- 전체적으로, 대다수의 환자가 AE 를 경험했으며, 위약 그룹에서 훨씬 더 짧은 노출에 대해 보정하지 않았을 때, 전체 위약 그룹(60.4%)에 비해 전체 ACZ 그룹(83.4%)에서 AE 의 발생률이 더 높았음.
- 전체 ACZ 그룹에서 PT 별로 카나키누맙에 대해 가장 흔히 보고된 AE 는 발열(21.3%), 두통(17.8%), 설사(13.0%), 복부 통증과 주사 부위 반응(각각 12.4%)이었으며, 발생률을 이용하여 평가했을 때, 모두 전체 위약 그룹보다 더 빈번히 보고되었음. 비인두염과 상기도감염이 가장 빈번히 보고된 감염이었음(전체 ACZ 그룹에서 각각 10.7%와 10.1%).
- AE 를 전체 ACZ 그룹과 전체 위약 그룹 간에 노출에 대해 보정했을 때, 100 환자-년당 노출-보정 사건 발생률은 전체 ACZ 그룹(837.6)에 비해 전체 위약 그룹(1479.7)에서 더 높았음. 위에 설명된 가장 빈번히 보고된 AE 중에서, 주사 부위 반응(전체 ACZ 그룹에서 42.7 vs 전체 위약 그룹에서 10.6)과 비인두염(전체 ACZ 그룹에서 31.3 vs 전체 위약 그룹에서 10.6)은 전체 위약 그룹에 유리한 불균형을 보였음. 여러 AE 에 대해, 노출-보정 사건 발생률은 전체 위약 그룹에 비해 전체 ACZ 그룹에서 더 낮은 것으로 나타났음.
- 전체적으로, AE 의 발생률은 카나키누맙을 투여받은 3 가지 코호트에서 유사하였으며 비인두염과 상기도 감염은 3 가지 코호트 모두에서 가장 흔한 감염 사건이었음.

[crFMF 코호트]

- PT 별로 가장 흔히 보고된 AE 는 시험 중인 질병의 악화를 나타내는, FMF(20.7%)였으며 이는 crFMF 위약 그룹(31.3%)에서 더 높은 비율로 보고되었음. 기타 흔한 AE 는 주사 부위 반응(19.0%), 두통(19.0%), 설사와 복부 통증(모두 15.5%)이었음.

[HIDS/MKD 코호트]

- 가장 흔히 보고된 AE 는 발열(36.8%), 두통(22.1%), 구인두 통증(16.2%), 기침(14.7%), 설사와 관절통(각각 13.2%)이었으며, 모두 HIDS/MKD 위약 그룹보다 HIDS/MKD ACZ 그룹에서 더 높은 비율로 보고되었음.

[TRAPS 코호트]

- 가장 흔히 보고된 AE 는 발열(14.0%), 복부 통증, 주사 부위 반응, 비인두염, 및 구토(각각 11.6%)였으며, 모두 TRAPS 위약 그룹보다 TRAPS ACZ 그룹에서 더 높은 비율로 보고되었음.
- AE 의 발생률은 전체 ACZ 그룹(83.4%)에 비해 CAPS 풀(94.3%)에서 약간 더 높았음. N2301 시험 집단에서 관찰된 AE 프로파일과 일관되게, CAPS 풀에서 AE 빈도가 가장 높은 SOC는 감염 및 기

생충 감염(76.3%)이었으며, 가장 빈번히 보고된 AE 는 비인두염(37.1%), 비염(17.5%), 설사와 관절통(각각 14.9%)이었음.

- 100 환자-년당 노출-보정 사건 발생률은 CAPS 통합 그룹(686.1)과 전체 ACZ 그룹(837.6) 간에 유사하였음. CAPS 통합 그룹(및 N2301 전체 위약 그룹)보다 N2301 전체 ACZ 그룹에서 노출-보정 AE 발생률이 더 높은 AE 는 주사 부위 반응(전체 ACZ 에서 42.7 vs. CAPS 에서 0.3), 무력증(전체 ACZ 에서 7.8 vs. CAPS 에서 3.5), 비심인성 흉통(전체 ACZ 에서 6.1 vs. CAPS 에서 2.1), 결막염(전체 ACZ 에서 6.1 vs. CAPS 에서 1.4), 폐렴(전체 ACZ 에서 7.8 vs. CAPS 에서 1.4), 중이염(7.0 vs 2.8) 및 인두편도염(4.4 vs 0) 이었음.

9-3-2. 시험 치료와 이상반응의 잠재적 관련성

[N2301 및 CAPS 통합 집단]

- 시험자가 기간 2-4 에서 시험 치료와 관련된 것으로 간주한 이상반응은 전체 ACZ 그룹에서 환자의 36.1%와 전체 위약 그룹에서 환자의 14.3%에게서 보고되었는데, 이는 위약 그룹에서 노출이 훨씬 더 짧았음을 반영함. 코호트에 걸쳐 일관되었음.
- 전체적으로, 코호트에 걸쳐 카나키누맙으로 치료받은 환자에서 시험 치료와 관련 가능성이 있는 AE 의 발생률은 유사하였음 다(34.9%-37.9%). 전체 ACZ 그룹에서 시험 치료와 관련된 AE 가 가장 많이 보고된 SOC 는 감염 및 기생충 감염(16.6%)이었으며, 활성 치료 코호트에 걸쳐 유사한 발생률을 보였음.
- 관련된 것으로 의심되는 AE 는 CAPS 환자의 44.8%에서 발생하였음. 가장 빈번히 보고된 의심되는 AE(CAPS 집단에서 환자의 3.0% 이상)는 비인두염(4.1%), 두통(4.1%), 체중 증가(3.6%), 기관지염(3.6%), 상기도 감염(3.6%), 및 현기증(3.1%)이었음.
- 중증도

[N2301 및 CAPS 통합 집단]

- 기간 2-4 에서, 중증 AE 는 전체 ACZ 그룹에서 19 명의 환자(11.2%)에게서 발생하였으며 더 긴 노출에도 불구하고 전체 위약 그룹에서 유사한 발생률(10 명, 11.0%)을 보였음.
- 전체 ACZ 그룹에서 대다수의 환자는 전체 위약 그룹과 비교하여(23.1% 경증, 26.4% 중등증), AE 의 최대 중증도를 경증 또는 중등증으로(30.8% 경증, 41.4% 중등증) 보고하였음. 코호트에 걸쳐 보고된 대다수의 AE 는 경증 또는 중등증이었음.
- CAPS 환자의 대다수는 AE 의 최대 중증도를 경증 또는 중등증으로 보고하였고(30.9% 경증, 48.5% 중등증, 14.9% 중증), N2301 의 전체 ACZ 그룹과 유사한 비율을 보였음.
- 마찬가지로, 코호트에 걸쳐 보고된 AE 의 대다수는 경증 또는 중등증이었음. 카나키누맙을 투여한 crFMF 코호트의 환자는 HIDS/MKD 코호트(39.7%) 또는 TRAPS 코호트(32.6%)의 환자보다 중등증 AE(50.0%)가 더 많았음. 중증 AE 는 crFMF, HIDS/MKD, 및 TRAPS ACZ 코호트의 각각 13.8%, 11.8%, 및 7.0%에서 발생하였으며, 코호트별로 위약 그룹에서 유사한 비율을 보였음.

9-3-3. 사망

- 사망 사례는 없었음.

9-3-4. 다른 중대한 이상반응

[N2301 및 CAPS 통합 집단]

- Epoch 2-4 에서, SAE 의 발생률은 전체 위약 그룹에 비해 전체 ACZ 그룹의 환자에서 더 낮은 것으로 나타났음(각각 30.5 및 85.2/100 PYR). 이러한 양상은 모든 코호트에 걸쳐 나타났음.
- 노출의 차이에도 불구하고, SAE 의 발생률은 전체 ACZ 그룹(18 명, 10.7%)과 전체 위약 그룹(7 명, 7.7%) 간에 유사하였음. SAE 빈도가 가장 높은 SOC 는 감염 및 기생충 감염이었음(전체 ACZ 그룹에서 4.1%, 전체 위약 그룹에서 2.2%).
- HIDS/MKD 코호트에서 카나키누맙의 투여 중 발생한 감염 및 기생충 감염 SAE 의 빈도가 가장 높

았음(HIDS/MKD ACZ 그룹에서 7.4% 대비 crFMF ACZ 그룹에서 3.4% 및 TRAPS ACZ 그룹에서 0.0%). 제대 탈장(crFMF ACZ 그룹에서 2 명(3.4%))과 폐렴(HIDS/MKD ACZ 그룹에서 3 명(4.4%))을 제외하고, 어느 특정 코호트에서 2 명 이상의 환자에게서 보고된 SAE 는 없었음.

- CAPS 통합 집단에서, CAPS 풀의 100 환자-년당 노출-보정 SAE 발생률이 15.9 인 것에 비해 전체 ACZ 그룹에서는 30.5, 전체 위약 그룹에서는 85.2 였음. 노출-보정 SAE 발생률이 CAPS 통합 그룹에 비해 전체 ACZ 그룹에서 더 높았으나, 이는 주로 FMF, HIDS, MKD 의 질병-특이적 SAE 및 고유한 일련의 SAE 를 경험한 소수의 개별 환자때문이었음.
- SAE 의 전체 빈도(28 명, 14.4%)는 전체 ACZ 그룹(18 명, 10.7%)에 비해 약간 더 높았음. SAE는 감염 및 기생충 감염 SOC(7.2%)에서 가장 흔히 발생하였음. CAPS 통합 그룹의 환자 > 1 명에게서 보고된 SAE 는 다음과 같다: 현기증, 충수염, 폐렴, 편도염, 두통, 임신, 및 유도 유산. 시험 N2301 에서 SAE 의 전체 프로파일은 CAPS 통합 집단에서 보고된 것과 유사하였음.

9-3-5. 투여 일시 중지 또는 용량 조절을 초래한 이상반응

- 투여 일시 중지 또는 용량 조절을 초래한 이상반응은 crFMF 및 TRAPS 코호트에서 발생하지 않았음.
- HIDS/MKD 코호트에서 시험을 중단함; 위약 투여에서 150 mg q4w, 150 mg q4w에서 300 mg q4w로 증량한 환자는 HIDS 발적으로 인해 시험을 중단하였음. 150 mg q4w에서 300 mg q4w로 증량한 환자 1명은 시험약과 연관성이 없는 심낭염으로 시험을 중단함. 위약 투여군의 환자 1명은 호중구 감소증으로 시험을 중단하였음. 비-무작위 HIDS/MKD 코호트의 1명의 환자에게서 간 부전 등으로 시험을 중단하였음.

9-3-6. 시험약물 중단을 초래한 이상반응

[crFMF 코호트]

- 시험약 투여를 받은 8명의 환자가 시험약 중단을 초래한 이상반응을 겪었으며 가장 빈번한 증상은 FMF 였음. 위약 투여군에서 1명이 시험을 중단함.

[HIDS/MKD 코호트]

- 시험약 투여를 받은 13명의 환자가 시험약 중단을 초래한 이상반응을 겪었음. 가장 빈번한 증상은 두통과 발열이었음. 위약 투여 1명의 환자가 중단함.

[TRAPS 코호트]

- 시험약을 투여 받은 총 4명의 환자가 시험약 중단을 초래한 이상반응을 겪었으며 가장 빈번한 이상반응은 발열이었음.

9-3-7. 목표 적응증에서의 약물이상반응

[후보 ADR 검토]

- 혈액 및 림프계 장애(SOC);림프절병증(PT); ADR로 포함할 만한 증거가 충분치 않음.
- 귀 및 미로 장애(SOC); 귀 통증(PT); ADR로 포함하도록 뒷받침 하는 증거는 없었으며 귀 감염은 감염 하에 ADR 표에 포함된 규명된 ADR 이므로 ADR로 별도로 포함할 필요 없음.
- 임상 검사(SOC); 혈중 크레아틴 인산활성효소 증가(PT); ADR로 뒷받침 하는 증거가 충분하지 않음.
- 대사 및 영양 장애(SOC); 비만(PT); ADR로 뒷받침 하는 증거가 충분하지 않음.
- 근골격 및 결합 조직 장애(SOC); 관절통(PT), 근육통(PT); ADR로 뒷받침 하는 증거가 충분하지 않음.
- 신경계 장애(SOC); 두통(PT); ADR로 뒷받침 하는 증거가 충분하지 않음.
- 위장관 장애(SOC); 설사(PT), 상복부 통증(PT), 오심(PT); 카나키누맙과 설사의 인과 관계를 시사하는 증거는 없었으며, ADR 로 포함되는 것을 배제함.
- 전신 장애 및 투여 부위 병태(SOC); 발열(PT); 발열은 질병 적응증의 주요 특징이며 보고된 사건은 기저 질병 적응증의 증상 일 수 있음. 발생률은 카나키누맙 투여군에서 더 높았으나 노출-보정 사

건 발생률은 카나키누맙 투여군에 비해 위약에서 더 높았으며 이는 잠재적으로 카나키누맙의 유효성을 반영한 것임. 즉, 발열은 ADR로 포함되도록 식별되지 않음.

- 전신 장애 및 투여 부위 병태(SOC); 주사 부위 반응(PT); 주사부위반응은 승인된 적응증(CAPS와 SJIA)의 알려진 ADR 이며 “매우 흔함” 빈도로 카나키누맙의 표시기재사항에 기재되어 있음. 또한, 주사 부위 반응의 절대 빈도는 위약 투여군에 비해 카나키누맙 투여군에서 더 높았으며, 노출-보정 사건 발생률도 위약에 비해 카나키누맙 투여군에서 더 높았음. 인과성이 의심되며 대부분 경증이었고 치료없이 해결되었음. 주사 부위 반응은 ‘매우 흔함’ 빈도로 ADR로 포함됨.
- 전신 장애 및 투여 부위 병태(SOC); 비심인성 흉통(PT); ADR로 포함되도록 뒷받침 하는 증거가 충분하지 않음.
- 감염 및 기생충 감염(SOC); 감염(PT); 감염은 RMP에서 규명된 위험이며, 카나키누맙의 표시기재사항에 ADR로 포함되어 있음. 위약 투여군에 비해 카나키누맙 투여군에서 명백히 높은 비율로 감염이 발생하였음. 모든 감염은 경증 또는 중등증 이었음. 감염의 절대 발생률이 위약 투여군에 비해 카나키누맙 투여군에서 더 높았음. 대다수의 감염은 상기도 감염과 관련되었으며, 다음으로 귀감염, 하기도 감염 순이었음. 즉 감염은 ‘매우 흔함’의 빈도로 ADR로 포함됨.
- 피부 및 피하 조직 장애(SOC); 습진(PT), 홍반(PT); ADR로 포함하기에 적합하지 않음.
- 호흡기, 흉곽 및 종격 장애(SOC); 구인두 통증(PT); 구인두 통증을 별도의 ADR로 포함하는 것이 타당함을 보여주는 증거가 충분하지 않음.
- 위에 제시된 ADR 후보의 분석을 토대로, 두 가지 ADR 이 crFMF, HIDS/MKD 및 TRAPS 에 대해 식별되었으며 다음의 정보와 함께 카나키누맙의 표시기재사항에 포함
  - 감염; 가장 흔히 보고된 PT(예, 비인두염, 부비동염, 상기도 감염, 편도염, 비염, 기관지염, 요로 감염, 귀 감염, 위장염, 인두염, 폐렴, 위장염, 외음질 칸디다증 등) 목록과 함께 SOC 수준에서 포함됨.
  - 주사 부위 반응; HLT 수준에서 포함됨(즉, 홍반, 통증, 부기와 가려움증뿐만 아니라 HLT 하에 포함되는 다른 유형의 주사 부위 반응을 포함하기 위해). Epoch 2 에서의 빈도는 10.06%였으며, CAPS 와 SJIA 의 표시기재사항에 기재된 대로, ‘매우 흔함’의 빈도 범주를 뒷받침함.

[실험실 주제 검토]

- 혈액학
  - 호중구 수 감소; 3가지 코호트의 Epoch 2에서 위약 투여군과 비교했을 때, 카나키누맙 투여군에서 호중구 수 감소를 경험한 환자의 비율이 더 높았음. 즉 3가지 새로운 적응증에서 적용되는 것으로 보이므로 ≥2 등급에 대해 ADR로 포함됨.
  - 백혈구 감소증; epoch 2에서 위약보다 3가지 코호트에서 더 많이 발생했으나 기존의 규명된 위험도 아니며 소수의 시험대상자만이 연구되었음. 또한 ≥2 등급 사례는 2 건뿐이므로 ADR로 설정하기에 증거가 충분하지 않음
  - 혈소판 수 감소; Epoch 2에서 카나키누맙 투여군은 위약 투여군에 비해 혈소판 수 감소를 경한 환자의 비율이 더 높았음. 즉 3가지 새로운 적응증에서 적용되는 것으로 보이므로 ≥2 등급에 대해 ADR로 포함됨.
- 간; 아미노기 전이효소, 빌리루빈; ADR 로 설정하기에 증거가 충분하지 않음.
- 대사; 요산, 중성지방; ADR로 포함되어야 하는 증거가 없음
- 신장; 크레아티닌 청소율, 단백뇨; ADR로 설정하기에 증거가 충분하지 않음
- 호중구 수 감소와 혈소판 수 감소가 ADR로 포함됨.

표 2-9 **ADR 로 확인된 AE 가 있는 환자의 백분율**

약물이상반응(SOC)	TRAPS		HIDS		crFMF		TRAPS, HIDS 및 crFMF 통합		CAPS	주기적 발열 통합
	ACZ885 N=43	위약 N=24	ACZ885 N=68	위약 N=35	ACZ885 N=58	위약 N=32	ACZ885 N=169	위약 N=91	ACZ885 N=194	ACZ885 N=363
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
귀신 장애 및 투여 부위 병태										
주사 부위 반응 [1](HLT)	5 (11.6%)	0 (0.0%)	4 (5.9%)	2 (5.7%)	8 (13.8%)	0 (0.0%)	17 (10.1%)	2 (2.2%)	4 (2.1%)	21 (5.8%)
감염 및 기생충 감염										
감염(예, 바이러스, 부비동염, 상기도 감염, 편도염, 비염, 기관지염, 요로 감염, 귀 감염, 위장염, 인두염, 폐렴, 위장염, 회음부 칸디다증 등)(SOC)	14 (32.6%)	3 (12.5%)	37 (54.4%)	6 (17.1%)	21 (36.2%)	5 (15.6%)	72 (42.6%)	14 (15.4%)	148(76.3%)	220(60.6%)
임상 검사										
호중구 수 감소 (>2등급)[1] (PT)	3/43 (7.0%)	0/21 (0%)	6/68 (8.8%)	2/29 (6.9%)	2/57 (3.5%)	1/29 (3.4%)	11/168 (6.5%)	3/79 (3.8%)	4/190 (2.1%)	15/358 (4.2%)
혈소판 수 감소 (>2등급)[1] (PT)	0/43 (0%)	0/21 (0%)	1/68 (1.5%)	0/29 (0%)	0/58 (0%)	0/30 (0%)	1/169 (0.6%)	0/80 (0%)	0/193 (0%)	1/362 (0.3%)

결론

- 일차 유효성 달성
  - Epoch 2에서 완전한 반응을 얻은 환자의 비율;
    crFMF 환자에서 61.3 % vs 위약에서 6.3 % (OR = 23.75, p <0.0001)
    HIDS/MKD 환자에서 35.1 % vs 위약에서 5.7 % (OR = 8.94, p = 0.002)
    TRAPS 환자에서 45.5 % vs 위약에서 8.3 % (OR = 9.17, p = 0.005).
  - 연령, 생물학적 제제의 이전 사용 및 콜히친 (crFMF의 경우)의 병용 사용에 관계없이 위약보다 카나키누맙으로 완전한 반응을 얻은 환자가 더 많았음.
  - 대부분의 환자는 카나키누맙 150mg q4w로 잘 조절되었지만, crFMF 환자의 16 %, HIDS/MKD 환자의 32%, TRAPS 환자의 36%는 300 mg q4w 으로 증량이 필요했음.
  - 응답자에 대한 탐색적 분석은 용량 상승이 플레어 제어를 더욱 향상시키는 것으로 나타남.
  - 29일까지 인덱스 플레어를 해결하고 29일 이후 Epoch 2가 끝날 때까지 새로운 플레어가 없었던 카나키누맙 치료 환자의 비율은 crFMF, HIDS/MKD 및 TRAPS 코호트에서 71.0 %, 56.7 % 및 72.7 %로 증가했음.
  - 29일 이전에 300mg q4w로 상향 적정한 crFMF, HIDS/MKD 및 TRAPS 환자의 반응자 비율은 각각 9.7%, 21.6% 및 27.3% 증가함.
  - 3 개 코호트 모두에서 위약에 비해 카나키누맙 투여군에서 2~3배 더 많은 환자가 15일에 지표 플레어를 해결함(crFMF;80.7% vs 위약;31.3%, HIDS/MKD; 64.9% vs 위약;37.1%, TRAPS; 63.6% vs 위약; 20.8%).
  - 15 일에 카나키누맙 150mg으로 지수 플레어를 해결하지 못한 후 300mg으로 용량 증량을받은 환자의 29 일에 인덱스 플레어의 해소능은 crFMF, HIDS/MKD 및 TRAPS 환자의 각각 60.0 %, 26.7 % 및 62.5 %에 의해 달성되었음.
- 이차 유효성 달성
  - 카나키누맙은 crFMF, HIDS/MKD 및 TRAPS 코호트에서 16 주에 PGA <2 및 CRP ≤ 10 mg/L의 2 차 평가 변수에서 위약보다 우수함.
  - 16 주차에 SAA ≤ 10mg/L의 경우 카나키누맙은 모든 질병 코호트에서 더 큰 개선을 보였으며 TRAPS 환자에 대해 통계적으로 유의 한 차이가 있었음.
  - 각 무작위 코호트에서, 150mg q4w 카나키누맙 그룹의 환자 중 상당히 높은 비율이 위약과 비교하

여 Epoch 2 말기에 PGA 점수 <2 (최소 질환 활동 없음)를 달성했음.
- 카나키누맙은 crFMF (OR = 16.96, p <0.0001), HIDS/MKD (OR = 13.63, p = 0.0006) 및 TRAPS (OR = 23.79, p = 0.0028)에서 16 주 후 PGA <2에서 위약보다 우수했음.
- 각 무작위 코호트에서 canakinumab 150 mg q4w 그룹의 환자 중 상당히 높은 비율이 위약과 비교하여 Epoch 2 말기에 CRP≤10 mg/L로 정의된 혈청 학적 관해를 달성함.
- 카나키누맙은 crFMF (OR = 29.78, p <0.0001), HIDS/MKD (OR = 12.71, p = 0.0010) 및 TRAPS (OR = 6.64, p = 0.0149)의 16 주 후 CRP ≤ 10mg/L에서 위약보다 우수함.
- 카나키누맙은 16 주 후 위약과 비교하여 TRAPS 코호트에서 상당히 높은 비율의 환자에 대해 SAA를 ≤ 10mg/L로 정상화함 (OR = 16.69, p = 0.0235).
- crFMF 환자 (25.81 % 대 위약 0 %)와 HIDS / MKD 환자 (13.51 % 대 위약 2.86 %)에서 카나키누맙 치료로 16 주차에 SAA의 정상화가 더 크게 개선됨.
- 2 차 평가 변수에 대한 탐색 적 분석은 16 주 후 용량 증가가 PGA <2, CRP ≤ 10 mg / L 및 SAA ≤ 10 mg / L에 대한 반응률을 더욱 향상시키는 것으로 나타남.
- PGA <2 (crFMF, HIDS / MKD 및 TRAPS 코호트의 경우 각각 10 %, 22 % 및 23 % 더 높음), CRP ≤ 10mg / L (각각 7 %, 8 % 및 27 % 더 높은 환자 비율) 또는 SAA ≤ 10 mg / L (HIDS / MKD 및 TRAPS 모두 5 % 더 높음, crFMF에 대한 변화 없음)에서는 29 일 이전에 300mg q4w canakinumab으로 상향 적정하여 증가함.

• 약동학

- crFMF, HIDS/MKD 및 TRAPS 환자에서 관찰된 카나키누맙 및 총 IL-1β의 PK 특성은 다른 적응증에서 관찰된 PK와 일치하며 sc 용량 투여 후 인간 IgG1 분자에 대해 전형적이었음.

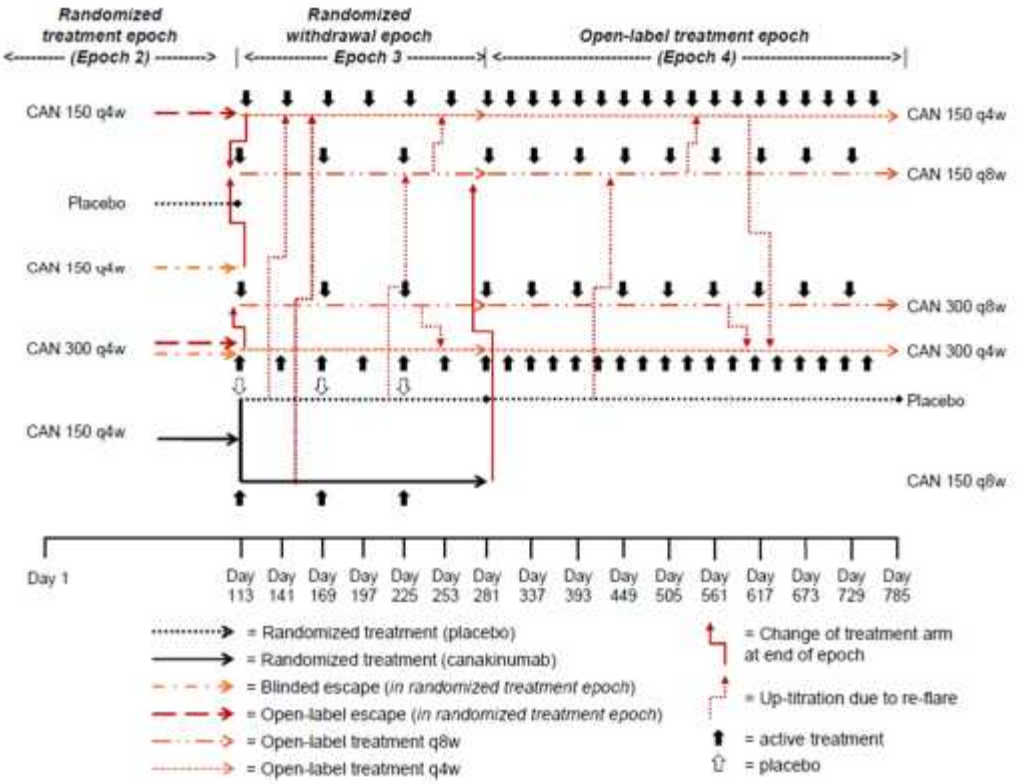
6.5.3. 보조임상시험

시 험 명	유전성 주기적 발열 (TRAPS, HIDS 또는 crFMF) 환자를 대상으로 한 카나키누맙에 대한 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 연구, 후속 무작위 중단/투여 빈도 감소 및 공개 라벨 장기 치료 epoch
임상단계	3상
시험목적	• 시험 CACZ885N2301의 무작위 중단 시기(Epoch 3)에 대한 2 차 및 탐색적 유효성 목표 및 안전성 결과를 평가함. • 무작위 치료 Epoch 2와 전체 연구의 1 차 목표는 4 주마다 (q4w) 150mg (또는 체중이 40kg 이하인 환자의 경우 2mg/kg)의 용량으로 카나키누맙을 피하 투여 했을 때, 15일에 지표 플레어의 해결로 정의되고 치료 16주 동안 새로운 질병 플레어가 없는 것으로 정의되는 임상적으로 의미있는 질병 활동 감소를 달성하는 데 있어 위약보다 우월함을 입증하는 것임. • 2차 목적(Epoch 3에 해당) - 위약과 비교하여 canakinumab q8w 요법으로 전환했을 때 임상적으로 의미있는 반응(새로운 발적 없음)을 유지한 Epoch 2에서 canakinumab 반응자의 백분율 평가. - 카나키누맙의 장기 안전성, 내약성, 면역원성 평가 - 카나키누맙의 약동학/ 약력학 평가
평가변수	• Epoch 3에서의 유효성 평가변수 - PGA 수준 - 염증 인자(CRP, SAA) - 새로운 질병 발열 까지 걸리는 시간

	- PPGA - 주요 질병 별 징후 및 증상에 대한 의사의 심각도 평가 - 발열 횟수 - 구제 요법의 사용 - AIDAI - CHQ-PF50 - SF-12 - SDS • 안전성 평가변수 - 모든 이상 반응 (adverse events, AEs) - 사망 - 중대한 이상 반응 (serious adverse events, SAEs) - 시험 중단을 야기한 이상반응 - 시험약과 연관된 중등도 - 임신 - 혈액학, 혈액 화학, 뇨의 정기 모니터링과 활력 징후, 신체 상태, 체중의 정기적 평가. single 12-lead ECG • 약동학 평가변수 - 혈청 카나키누맙 농도 • 약력학 평가변수 - 총 IL-1β 농도
시험대상자	• 총 180명의 환자가 (코호트당 60명, 치료 arm 당 30명) 무작위 배정 계획됨. • Epoch 2에서 총 181명의 환자가 무작위 배정되었고 4명의 환자(비 엑손 10 돌연변이가 있는 2명의 crFMF 환자 및 2명의 > 28일~2세 미만 HIDS/MKD 환자)는 무작위 배정되지 않은 공개 라벨 치료 arm에 참여. - crFMF 코호트에서, 총 59명의 환자가 Epoch 3에 계속 참여했으며, 이 중 19명은 카나키누맙 150mg q8w(9명) 또는 위약(10명)으로 재 무작위배정 된 Epoch 2 반응자 환자였음. - HIDS/MKD 코호트에서, 66명의 환자가 Epoch 3에 계속 참여했으며, 그 중 13명은 재 무작위배정 된 반응자 였음(150 mg q8w 6명, 위약 7명) - TRAPS 코호트에서, 42명의 환자가 poch 3에 계속 참여했으며, 그 중 9명은 재 무작위배정 된 반응자 였음(150 mg q8w 4명, 위약 5명) • 비 엑손 10 돌연변이가 있는 2명의 crFMF 환자 및 2명의 >28일~2세 미만 HIDS/MKD 환자는 Epoch 3에서 공개 라벨 치료에 참여함. • 시험 ACZ885D2203 또는 MPP ACZ885D2207M의 18 명의 Roll-over TRAPS 환자는 Epoch 3에서 이 연구에 참여했으며 공개 라벨 치료를 받음. • 무작위 crFMF, HIDS / MKD 및 TRAPS 환자 1. 환자 적격성을 평가하기위한 최대 12 주 기간의 스크리닝 시대 (Epoch 1) 2. 이중 맹검 위약 대조 병행 군 설정에서 유효성 및 안전성 데이터를 제공하기 위해 16주 (카나키누맙 150mg q4w 또는 위약에 무작위배정 된 환자)의 무작위 치료 시대 (Epoch 2) 이 무작위 치료 시대에는 2 가지 가능성이 포함됨. 탈출 옵션 : - 8 일부터 28 일까지 맹검 탈출 (무작위 치료는 여전히 맹검 상태 였고 환자에게 150 mg

	카나키누맙의 공개 라벨 구조 요법을 제공 할 수 있음) - 29 일부터 112 일까지 공개 라벨 처리 3. 처음에 카나키누맙 150 mg q4w로 무작위 배정되었고 Epoch 2에서 발적이 재발하지 않은 카나키누맙 반응자 환자를 24주의 Epoch 3에서 카나키누맙이 감소 된 투여 빈도로 임상 효능을 유지할 가능성 평가하기 위해 카나키누맙 150 mg q8w 또는 위약으로 재 무작위배정함. 4. Epoch 4 (72주의 공개 라벨)를 통해 카나키누맙의 장기 안전성 데이터 수집 • 무작위 화되지 않은 환자 및 공개 라벨 Roll-over TRAPS 환자 - 다음과 같은 비 무작위배정 된 환자는 연구에 참여할 수 있었고 무작위 집단과는 별도로 분석되었음. - 비 엑손 10 돌연변이를 가진 일본 crFMF 환자는 Epoch 2의 공개 라벨 치료에서 연구에 참여함. - 28 일 이상 2 세 미만의 환자가 Epoch 2의 공개 라벨 치료에 참여함. - 비 엑손 10 돌연변이와 28 일 이상 2세 미만의 crFMF, HIDS/MKD 또는 TRAPS가 있는 환자를 가진 일본 crFMF 환자의 비 무작위배정은 아래 연구 설계를 따름: 1. 환자 적격성을 평가하기위한 최대 12주의 스크리닝 시대 (Epoch 1) 2. 16주의 공개 라벨 (Epoch 2) 3. 24주의 공개 라벨 (Epoch 3) 4. 카나키누맙 에 대한 장기 안전성 데이터를 수집하기 위한 72주의 공개 라벨 (Epoch 4) - 위에 설명 된 비 무작위 배정 환자 외에도 ACZ885D2203 또는 ACZ885D2207M 연구에서 Roll-over TRAPS 환자는 스크리닝 목적으로 1일 평가를 받은 후 Epoch 3에서 이 연구에 참여. - 이 환자들은 공개 라벨 치료로 카나키누맙을 받았으며 아래 연구 설계에 따라 무작위 TRAPS 코호트와 별도로 분석됨. 1. 24주의 공개 레이블 시대 (Epoch 3) 2. 카나키누맙에 대한 장기 안전성 데이터를 수집하기위한 72주의 공개 라벨 (Epoch 4) • 대상자수 선정의 근거 - 무작위 치료 Epoch(Epoch 2)와 전체 연구에서 1차 유효성 목표는 Fisher‘s exact test를 사용하여 16 주차에 반응자 비율과 관련하여 canakinumab을 위약과 비교. - 응답자의 비율, odds 비(추정 가능한 경우) 및 위험비에 상응하는 95% 신뢰 구간은 다음과 같음; 2.5 % 단측 유의 수준을 사용하는 Fisher의 정확 검정은 표본을 추출 할 때 canakinumab 치료 그룹에 대한 응답자의 비율이 0.65이고 위약 응답자의 비율이 0.2라고 가정 할 때 45%의 치료군 차이를 탐지하는 90 % 검정력을 가지며, 투여군당 크기는 28이며 투여군 및 질병 코호트 당 30 개로 반올림되었음 (즉, 총 180 명의 환자). - 20 %의 스크리닝 실패율이 예상 되었기 때문에 약 225 명의 환자가 스크리닝 되어야 한다고 추정됨. - TRAPS가 드물고 플레어 빈도가 낮기 때문에 Novartis는 환자 2/3이 등록되었을 때 연구 모집을 중단하기로 결정. - 총 46 명의 TRAPS 환자를 무작위로 배정하여 치료군 간 차이 45 %를 감지 할 수있는 83 %의 검정력을 제공함.

	- 다른 2 개의 코호트 (즉, crFMF 및 HIDS / MKD)에 대해 완전한 등록이 이뤄짐.
주요 선정 기준	• 연구 인구군은 무작위 배정된 cohort에서 스크리닝 방문 시점에 2 세 이상인 남성 및 여성 환자와 무작위 배정되지 않은 치료 arm에서는 28 일 ~ 2 세 환자로 구성됨. • 무작위 배정된 crFMF 환자 - 스크린 시점에서 활동성 발적이 없었지만, Tel Hashomer 기준에 따른 type 1 FMF 질환 진단, 적어도 1 가지의 MEFV 유전자 exon 10 돌연변이, 다음 2 기준 중 1 가지: colchicine 요법에도 불구하고 활동성 질환 기록 또는 colchicine 유효량에 불내성 기록. 무작위 배정시, 환자들은 염증 및 장막염을 특징으로 하는 급성 crFMF 발적, PGA ≥ 2, CRP > 10 mg/L로 입증된 활동성 임상 crFMF 발적이 있어야 함. • 무작위 배정된 HIDS 환자 - 스크리닝 시점에서 HIDS 임상 진단을 받았지만 활동성 발적이 없음 - HIDS 유전적/ 효소 진단, 예방 치료를 받고 있지 않은 경우 6 개월 기간에 이전에 ≥ 3 건의 발열성 급성 HIDS 발적 병력 기록. 무작위 배정시, 환자는 PGA ≥ 2 및 CRP > 10 mg/L로 입증된 활동성 임상 HIDS 발적이 있어야 함. • 무작위 배정된 TRAPS 환자 - TRAPS 임상 진단을 받았지만 스크리닝 시점에 활동성 발적 없음 - TNFRSF1A 유전자 돌연변이, 만성 내지 재발성 질환 활동성 주기성. 무작위 배정시, 환자들은 PGA ≥ 2 및 CRP > 10 mg/L로 입증된 활동성 임상 TRAPS 발적이 있어야 함.
시험방법	● 카나키누맙 1ml 용액에 150 mg/mL 및 위약 • 용량 선정의 근거 - 이 프로토콜 (150 mg sc 또는 2 mg/kg sc)에 대해 정의된 초기 카나키누맙 투여 요법은 승인된 적응증 (예 : CAPS) 및 crFMF, HIDS/MKD 또는 TRAPS의 2상 연구의 증거를 기반으로함. - 3 가지의 적응증이 드물기 때문에 공식적인 용량 탐색 시험은 수행되지 않았음. - canakinumab 150 mg sc q4w (또는 체중이 40kg 이하인 환자의 경우 2 mg / kg sc q4w)의 투여 일정은 TRAPS 환자 (연구 CACZ885D2203) 및 crFMF 환자를 대상으로 한 3개의 PoC 공개 시험에서 매우 효과적이었음(연구 CACZ885DTR01), 7명의 crFMF 소아 환자에 대한 연구 1건 포함 (연구 CACZ885D2204). - 또한, 더 긴 투여 간격 (6주 마다)으로 더 높은 투여량 (300 mg 또는 4 mg/kg)이 HIDS/MKD 환자에게 효과적인 것으로 나타남 (CACZ885D2402 연구). - 150mg sc (또는 체중이 40kg 이하인 환자의 경우 2 mg/kg sc) q4w의 초기 투여 요법을 사용하여 최대 용량의 canakinumab 300 mg으로 상향 적정을 허용하면서 3 가지 조건 간의 노출을 조화시킴 - 또는 체중이 40kg 이하인 환자의 경우 4mg/kg q4w로 요법을 최적화하여 어려운 경우에도 유효성을 달성함. - 공개 라벨 치료에 사용된 용량 요법(Epochs 2 ~ 4에 걸쳐)은 개별 환자의 임상 효능을 유지하기 위해 임상적으로 가장 낮고 효과적인 용량으로 구성됨. - 임상 효능이 더 낮은 투여 빈도에서 유지 될 수 있는지 평가하기 위해, 무작위 중단시기 동안 감소 된 빈도 (q8w)에서 canakinumab 150mg sc (또는 체중 ≤40kg 환자의 경우 2mg/kg sc를 평가 (Epoch 3). - 이 연구에 사용 된 용량에서 canakinumab의 안전성은 최대 600mg (또는 8 mg/kg) q8w 용량을 사용하는 CAPS의 임상 및 시판 후 안전성 데이터와 더 높은 시작용량인

	4 mg / kg q4w을 사용한 SJIA 임상시험 안전성 데이터에 의해 뒷받침됨. - 이전의 CAPS 환자 대상 시험에 따르면 4세 미만 (체중 15kg 미만)의 환자는 종종 CAPS 환자> 4세 (2mg / kg q8w)보다 높은 시작 용량 (4mg / kg q8w)을 필요로하며 이는 상대적으로 더 높은 수준의 IL-1β와 더 심각한 표현형의 더 높은 상대적 유병률과 연관이 있음. - 이 프로토콜은 4 세 미만 (또는 체중 15kg 미만)의 소아 환자에서 2mg / kg sc q4w 용량을 사용했으며, 임상 반응 조기 평가를 기반으로 상향 적정 (4mg / kg sc q4w까지) 가능성이 있음. **Figure 9-3 Cohort detail: randomized withdrawal (Epoch 3) and open-label treatment (Epoch 4)** 
통계분석	• 이 연구 보고서의 통계 및 분석 계획은 무작위중단 시기(Epoch 3) 동안 수집된 모든 효능 및 안전성 데이터를 포함. • 모든 데이터는 각각의 독립적 무작위 코호트 (crFMF, HIDS/MKD, TRAPS) 및 비 무작위 환자에 대해 개별적으로 분석됨. • Epoch 4에 대한 분석은 별도로 보고됨. • 40 주 말까지의 모든 효능 평가는 전체 분석 세트를 사용하여 수행되었음. • 무작위 금단 시대 (Epoch 3)의 응답자는 16 주와 40 주 사이에 플레어가없는 것으로 정의되었습니다. • 발적은 PGA≥2 및 CRP≥30 mg/L로 정의되었음. Epoch 3에서 연구를 중단했거나 약물을 상향 조절 받았거나 위약 투여군에서 카나키누맙 투여군으로 전환한 환자도 Epoch 3에서 발적을 앓은 것으로 간주되었음. • 카나키누맙 150mg q8w 투여군은 Fisher의 정확한 테스트를 사용하여 40 주차에 반응자 비율과 관련하여 위약과 비교되었음. • 16 주차에 재 무작위배정 된 Epoch 2의 canakinumab 응답자 만 분석에서 고려되었음.

	• 응답자의 비율, 승산 비 (추정 가능한 경우) 및 해당 97.5% 신뢰 구간의 위험 차이가 표시됨. • 40 주가 끝날 때까지의 모든 안전성 평가는 Epoch 3에 대한 안전성 세트를 사용하여 수행됨. • 안전성 데이터는 코호트 및 치료(재 무작위 배정되고 Epoch 3이 끝날 때까지 초기 치료군에 남아있는 환자의 경우) 또는 24주 동안 누적 용량 (Epoch 3의 다른 모든 환자)별로 제공됨.
결과 (도 표 화 자료 등)	• 인구 통계 및 베이스라인 1. crFMF 코호트 - 베이스라인의 연령 중위값은 18살 이었으며, 코호트의 45.8%는 18세 미만이었으면 3명의 시험대상자는 6살 미만이었음. - 대부분의 시험대상자(81.7%)는 백인이었으며, 대략 절반 이상의 시험대상자가 남성이었음. - 모든 시험대상자는 MEFV 유전자 돌연변이가 있음. - 가장 빈번한 돌연변이는 M694V(88.1%), M694I(10.2%), A744S (5.1%) 이었음. - 유병기간의 중위값은 14.0년 이었으며, 발열 발생은 년당 18.0회 였으며 중증도는 중등(55.9%) 또는 심각(28.8%)이었음. - CRP와 SAA의 베이스라인 중앙값은 각기 110.0 mg/L 및 636.0 mg/L였음. - Epoch 2의 2명의 비 무작위 crFMF 환자는 둘 다 Epoch 2의 공개 라벨 카나키누맙 치료를 계속 한 비 엑손 10 돌연변이를 가진 일본 여성 crFMF 성인 환자였음. 두 환자 모두 콜히친에 대해 내성이 있었고 최대 콜히친 요법에서 활동성 질환이 있음. - 1명은 FMF를 2013년에 진단받았고(2001년에 증상이 나타남), 년 당 12회의 발열이 발생했으며 평균 2일 동안 지속됨. CRP는 159mg/L 및 PGA=2가 베이스라인 값이었음. - 다른 1 명은 1995년에 증상이 처음 나타났으며 2011년에 FMF를 진단받음. 년 당 15회의 발열이 발생했으며 평균 10일간 지속됨. 베이스라인 PGA=3이며 CRP는 45 mg/L임. 2. HIDS/MKD 코호트 - 평균 나이는 11.5세였고 해당 코호트 중 72.7%가 18세 미만이었으며 환자 15명은 6세 미만이었다. 남성이 40%임. - 대부분의 백인이었고 모두 MVK(메발론산 키나아제) 유전자에서 확인된 돌연변이를 나타냈음. - 가장 흔한 돌연변이는 V377I(77.3%), I268T(24.2%) 및 V250I(4.5%)였음. - 중앙값 유병 기간은 9.8년이었고 연간 발열의 중앙값은 12회였으며 환자 중 대부분은 PGA가 경증(24.2%) 또는 중등증(59.1%)인 질환 활성을 나타냈음. - 베이스라인 CRP는 111.0 mg/L 및 1797.0 mg/L의 SAA를 나타냈음. - Epoch 2 와 3는 큰 차이가 없음. - Epoch 2의 비 무작위 HIDS / MKD 환자 1명은 28 일이 넘었지만 2세 미만. - 2014년 3월에 처음 증상이 나타났으며 2014년 8월에 진단받은 1살 남성 환자는 년 당 10회의 발열이 발생하였으며 평균 4일간 지속되었음. 베이스라인 PGA=3, CRP는 643.6 mg/L 였음. 3. TRAPS 코호트 - 전체 코호트에서 평균 나이는 16.0세였고 해당 코호트 중 57.1%가 18세 미만이었으며 환자 7명은 6세 미만이었음.

- 절반이 남성이었으며 대부분의 TRAPS 환자는 백인이었고 모두 TNFRSF1A 유전자에서 확인된 돌연변이를 나타냈음.
- 가장 흔한 돌연변이는 R92Q(28.6%), T50M(19.0%) 및 C30Y(7.1%)였음.
- 중앙값 유병 기간은 7.4년이었고 연간 발열의 중앙값은 9회였으며 환자 중 절반 넘게 PGA가 경증(38.1%) 또는 중등증(52.4%)인 질환 활성을 나타냄.
- 베이스라인 CRP 중위값은 127.1 mg/L, SAA 중위값은 1155.5 mg/L 였음.
- Epoch 2와 3은 유사함.

4. Roll-over TRAPS 환자군
- Roll-over TRAPS 환자군의 평균 나이는 42.5세였고 해당 코호트 중 11.1%가 18세 미만이었으며 6세 미만 환자는 없었음.
- 60%가 남성이었으며 대부분의 TRAPS 환자는 백인이었고 모두 TNFRSF1A 유전자에서 확인된 돌연변이를 나타냈음.
- 가장 흔한 돌연변이는 T50M(22.2%), C33Y 및 C43R (각각 11.1%)였음.
- 중앙값 유병 기간은 34.8년이었고 연간 발열의 중앙값은 9회였으며 환자 중 40%가 경증(16.7%) 또는 중등증(22.2%)인 질환 활성을 나타냄.
- 베이스라인 CRP 중위값은 6.0 mg/L, SAA 중위값은 22.5 mg/L 였음.

• 유효성 결과

1. 이차 유효성 결과
- Epoch 3 반응자(즉, 40주에 반응자)는 16주와 40주 사이에 발열이 없는 환자로 평가됨.
- 카나키누맙 투여군에서 용량 증량이 필요하거나 Epoch 3에서 위약군에서 카나키누맙으로 전환되었거나 Epoch 3에서 어떤 이유로 든 연구를 중단한 환자는 비 반응자로 간주함.
- Epoch 3의 2차 유효성 목표는 카나키누맙 q8w로 전환했을 때, 위약에 비해 임상적으로 의미있는 반응을 유지(새로운 발열이 없음)한 Epoch 2의 카나키누맙 반응자 비율을 평가하는 것임.
- 통계적 검증은 Epoch 2의 모든 2 차 목표가 코호트에 대해 달성된 경우에만 수행됨 (PGA <2, CRP ≤ 10 mg/L, 16 주차에 SAA ≤ 10 mg/L의 3가지 조건을 모두 충족한 위약 대비 카나키누맙 150mg q4w 투여 환자의 높은 비율).
- 이는 TRAPS 코호트에서 달성된 반면, crFMF 및 HIDS/MKD 코호트의 카나키누맙 투여군은 주요 2차 평가 변수인 PGA <2 및 CRP≤10 mg/L에서 16 주차에 위약보다 우수했지만 SAA≤10 mg/L가 해당하지 않았음.
- 3개 질병 코호트 모두 재 무작위배정 된 투여군에서 40주 차에 Epoch 3 반응자의 비율은 위약 투여군에 비해 카나키누맙 투여군에서 더 많았음(crFMF; 카나키누맙 투여 7/9 vs 위약;3/10, HIDS/MKD; 카나키누맙 투여 3/6 vs. 위약;1/7, TRAPS; 카나키누맙 투여 3/4 vs. 위약;2/5)
- 그러나 환자 수가 적기 때문에 결과를 해석에 한계가 있음.모든 Epoch 2의 2차 목표를 충족한 TRAPS 코호트에 대해 통계 테스트를 수행함. 비공개 테스트 절차에 따르면 결과가 통계적으로 유의하지 않았음 (p-value=0.3571).
- 150 mg q8w(4 명의 환자) 및 위약 투여군(5 명의 환자)으로 재무작위배정 된 투여군의 시험대상자가 적은 것에 기인할 수 있음.

결론	• 이차유효성 요약 - 2차 유효성 목표는 Epoch 3에서 카나키누맙 q8w로 전환한 환자 중 위약 대비 임상적으로 유의미한 반응(새로운 발적없이)을 유지한 Epoch 2의 카나키누맙 반응자 비율을 평가하는 것이었음. - Epoch 2의 모든 2 차 목표가 코호트에 대해 달성된 경우에만 통계 테스트를 수행(즉, 위약 대비 카나키누맙 150mg q4w환자의 비율과 관련하여 위약보다 우수한 반응을 보인 비율 [1] PGA <2, [2] CRP ≤ 10 mg/L 및 [3] 16 주차에 SAA ≤ 10 mg/L). - 3개 코호트 모두에서, Epoch 3에서 카나키누맙 150mg q8w으로 연장된 투여 간격으로 치료받은 환자는 위약에 비해 반응자의 비율이 더 높았음(crFMF : 카나 키누 맙의 경우 7/9 명 대 위약의 경우 3/10 명, HIDS / MKD 3/6 환자 vs. 1/7 환자, TRAPS : 3/4 환자 vs. 2/5 환자). - Epoch 2에서 3 개의 2차 목표를 모두 충족한 유일한 코호트 였기 때문에 TRAPS 코호트에 대해 통계적 계산을 수행함. (crFMF 및 HIDS/MKD 코호트의 경우, 카나키누맙 투여군은 PGA <2 및 CRP ≤10 mg/L에 대해 16주에 위약보다 우수했지만, SAA ≤ 10 mg/L는 해당되지 않았음). - TRAPS 코호트의 경우 40 주차에 응답자의 비율이 위약 그룹에 비해 150mg q8w 그룹에서 수치적으로 더 높았지만 (75 % 대 40 %), 비공개 테스트 절차를 기반으로 한 결과는 통계적으로 유의하지 않았음 (p-value = 0.3571), 이는 150mg q8w (4명 환자) 및 위약 (5명 환자)으로 재 무작위배정 된 그룹의 작은 샘플 크기 때문일 수 있음.

6.5.4. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 세 가지 질환에서 일차 목적이 충족되어, 카나키누맙은 신속하고 지속적인 급성악화 조절에 있어 위약보다 우월한 유효성을 입증함. 반응자 비율에서. TRAPS 환자의 경우, 위약 대비 카나키누맙 투여 시 반응자가 37% 더 많았고, (OR=9.17, p=0.0050), HIDS/MKD 환자의 경우 위약 대비 카나키누맙 투여 시 반응자가 29% 더 많았고(OR=8.94, p=0.0020), crFMF 환자의 경우, 위약 대비 카나키누맙 투여 시 반응자가 55% 더 많았음(OR=23.75, p<0.0001). 또한 다른 이차평가변수도 의미있게 감소하였으며, 2년까지 장기투여 했을 때 효과 지속을 확인할 수 있었음.

6.5.5. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전반적으로 crFMF, HIDS/MKD 및 TRAPS 코호트에서 AE의 발생률과 프로파일은 각 코호트 내에서 그리고 코호트 전반에서 투여군에 걸쳐 유사하였고, 카나키누맙 투여 환자에서 AE의 프로파일은 시험 N2301 Epoch 2와 Epoch 2~4 간에 비슷하였음. crFMF, HIDS/MKD 및 TRAPS 환자에서 가장 자주 영향을 받은 SOC는 감염 및 기생충 감염이었고, 가장 흔한 감염은 상기도 감염이었음. 모든 감염은 경증 또는 중등증이었고, 대다수는 시험약과 관련된 것으로 평기되지 않았고, 시간이 지남에 따라 해결되었으며, SAE는 소수였음. crFMF, HIDS/MKD 및 TRAPS 환자에서 자주 관찰된 기타 AE는 발열, 두통, 설사, 복통, 주사 부위 반응임.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 핵심 3상 시험 1건 평가 결과, 주기적 발열 증후군(TRAPS, HIDS/MKD, crFMF) 환자에서 위약 대비 일라리스의 임상적 유익성이 입증되었음. 용법용량은 대상환자가 IL-1b 과용량에 따른 병태생리를 공유하므로 동일한 투여 용법용량을 결정함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA : ILARIS powder 2009.06.17. / solution 2016.12.22. / 희귀지정 CAPS(2007), SJIA(2008)
- EMA : ILARIS powder 2009.10.23. / solution 2011.09.16. / 희귀지정 CAPS(2007), SJIA(2008)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 신청 적응증에 대해 허가된 의약품 없음. (해당사항 없음)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

주요변경사항

① 안전성 우려사항(중요한 규명된 위해성 및 중요한 잠재적 위해성, 부족정보)의 경우 전과동

② 새로운 적응증(TRAPS, HIDS, crFMF) 추가 신청(적용)에 따른 해당 항목만 업데이트 했으며, 추가되는 적응증 역시 희귀질환임에 따라 2년간 전수조사 실시(전과동)

□ 안전성 우려사항 요약

1. 중요한 규명된 위해성
감염
기회감염
약물 유발성 간 손상(DILI: 간 아미노전이효소아 빌리루빈 상승(SJIA)
2. 중요한 잠재적 위해성
악성종양
약물 유발성 간손상(DILI : 간아미노전이효소와 빌리루빈 상승)
카나키누맙-면역억제제 병용요법의 독성(CAPS와 SJIA)
대식세포 활성화 증후군(SJIA)
백신과의 상호작용
약력학적 상호작용
CYP450 효소에 의해 소실되는 약물과의 상호작용
3. 부족정보
임신과 모유수유
성장에 대한 영향(CAPS와 SJIA)

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
감염	일반적 약물감시(체크리스트를 이용한 추적조사), 임상시험(ACZ885G2403 : SIJA), 환자 모니터링 프로그램	• 일반적인 위해성 완화 조치 - 라벨 표시사항 : 사용상 주의사항 1. 경고 3. 다음 환자에는 투여하지 말것 4. 약물이상반응,5. 일반적 주의,6. 상호작용 • 기타 일반적 위해성 완화조치 - 경험많은 전문의에게로만 처방 권한 제한 • 추가적인 위해성 완화 조치 - 환자 리마인드 카드 - 일라리스 환자 모니터링 프로그램

		- 환자용 사용설명서 - 보건의료인용 정보
기회감염	일반적 약물감시, 임상시험 (ACZ885G2403 : SIJA), 환자 모니터링 프로그램	• 일반적인 위해성 완화 조치 - 라벨 표시사항 : 사용상 주의사항 4. 약물이상반응, 5. 일반적 주의 • 기타 일반적 위해성 완화조치 - 경험많은 전문의에게로만 처방 권한 제한 • 추가적인 위해성 완화 조치 - 환자 리마인드 카드 - 일라리스 환자 모니터링 프로그램 - 환자용 사용설명서 - 보건의료인용 정보
2. 중요한 잠재적 위해성		
악성종양	일반적 약물감시(체크리스트를 이용한 추적조사), 악성종양판정위원회에 의한 검토 및 판정, 임상시험 (ACZ885G2403 : SIJA), 환자 모니터링 프로그램	• 일반적인 위해성 완화 조치 - 라벨 표시사항 : 사용상 주의사항 3.다음 환자에는 신중히 투여할 것 • 기타 일반적 위해성 완화조치 - 경험많은 전문의에게로만 처방 권한 제한 • 추가적인 위해성 완화 조치 - 환자 리마인드 카드 - 일라리스 환자 모니터링 프로그램 - 환자용 사용설명서 - 보건의료인용 정보
약물 유발성 간손상	일반적 약물감시, 임상시험 (ACZ885G2403 : SIJA), 환자 모니터링 프로그램	• 일반적인 위해성 완화 조치 - 라벨 표시사항 : 사용상 주의사항 9. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여, 10. 임상검사치에의 영향 • 기타 일반적 위해성 완화조치 - 경험많은 전문의에게로만 처방 권한 제한 • 추가적인 위해성 완화 조치 - 일라리스 환자 모니터링 프로그램
카나키누맙-면역억제제 병용요법의 독성	일반적 약물감시, 임상시험 (ACZ885G2403 : SIJA), 환자 모니터링 프로그램	• 일반적인 위해성 완화 조치 - 라벨 표시사항 : 사용상 주의사항 1. 경고, 5. 일반적 주의. 6. 상호작용

		• 기타 일반적 위해성 완화조치 - 경험많은 전문의에게로만 처방 권한 제한 • 추가적인 위해성 완화 조치 - 일라리스 환자 모니터링 프로그램 - 환자용 사용설명서
대식구 활성화 증후군	일반적 약물감시, 감염판정위원회에 의한 검토 및 판정,임상시험 (ACZ885G2403 : SIJA), 환자 모니터링 프로그램	• 일반적인 위해성 완화 조치 - 라벨 표시사항 : 사용상 주의사항 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 • 기타 일반적 위해성 완화조치 - 경험많은 전문의에게로만 처방 권한 제한 • 추가적인 위해성 완화 조치 _**- 환자 리마인드 카드** - 일라리스 환자 모니터링 프로그램 - 보건의료인용 정보
백신과의 상호작용	일반적 약물감시, 환자 모니터링 프로그램	• 일반적인 위해성 완화 조치 - 라벨 표시사항 : 사용상 주의사항 1. 경고, 6. 상호작용 • 기타 일반적 위해성 완화조치 - 경험많은 전문의에게로만 처방 권한 제한 • 추가적인 위해성 완화 조치 - 환자 리마인드 카드 - 일라리스 환자 모니터링 프로그램 - 환자용 사용설명서 - 보건의료인용 정보
약력학적 상호작용	일반적 약물감시, 환자 모니터링 프로그램	• 일반적인 위해성 완화 조치 - 라벨 표시사항 : 사용상 주의사항 1. 경고, 5. 일반적 주의, 6. 상호작용 • 기타 일반적 위해성 완화조치 - 경험많은 전문의에게로만 처방 권한 제한 • 추가적인 위해성 완화 조치 - 일라리스 환자 모니터링 프로그램

		- 환자용 사용설명서
CYP450 효소에 의해 소실되는 약물과의 상호작용	일반적 약물감시, 환자 모니터링 프로그램	• 일반적인 위해성 완화 조치 - 라벨 표시사항 : 사용상 주의사항 6. 상호작용 • 기타 일반적 위해성 완화조치 - 경험많은 전문의에게로만 처방 권한 제한 • 추가적인 위해성 완화 조치 - 일라리스 환자 모니터링 프로그램
3. 중요한 부족정보		
임신과 모유수유	일반적 약물감시, 임상시험 (ACZ885G2403 : SIJA), 환자 모니터링 프로그램	• 일반적인 위해성 완화 조치 - 라벨 표시사항 : 사용상 주의사항 7. 임부, 가임여성 및 수유부에 대한 투여 • 기타 일반적 위해성 완화조치 - 경험많은 전문의에게로만 처방 권한 제한 • 추가적인 위해성 완화 조치 - 환자 리마인드 카드 - 일라리스 환자 모니터링 프로그램 - 환자용 사용설명서 - 보건의료인용 정보
성장에 대한 영향	일반적 약물감시, 임상시험 (ACZ885G2403 : SIJA), 환자 모니터링 프로그램	• 기타 일반적 위해성 완화조치 - 경험많은 전문의에게로만 처방 권한 제한 • 추가적인 위해성 완화 조치 - 일라리스 환자 모니터링 프로그램