약제 요양급여의 적정성 평가결과

canakinumab 0.15g

(일라리스주사액(카나키누맙, 유전자재조합), 한국노바티스㈜)

☐ **제형, 성분·함량:**

- 무색 내지 약간 갈색을 띠는 노란색에 투명 내지 유백색의 액이 무색투명한 유리 바이알에 든 주사제 (1병 중 canakinumab 0.15g)

☐ **효능·효과:**

1. 소아 (만 2세 이상) 및 성인에서의 크리오피린 관련 주기적 증후군 (Cryopyrin-Associated Periodic syndrome, CAPS)의 치료
   - 가족성 한냉 자가염증성 증후군 (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS)/ 가족성 한냉 두드러기 (Familial Cold Urticaria, FCU)
   - 머클-웰스 증후군 (Muckle-Wells syndrome, MWS)
   - 신생아 발현 다발성 염증 질환 (Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease, NOMID)/ 만성 영아 신경 피부 관절 증후군 (Chronic Infantile neurological, Cutaneous, Articular Syndrome, 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, SJIA)의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2024년 제2차 약제급여평가위원회: 2024년 2월 1일

2024년 제4차 약제급여평가위원회: 2024년 4월 4일 [재평가]

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2023년 9월 18일

가. 평가 결과

□ (사후관리 조건부) 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “❶ 크리오피린 관련 주기적 증후군(CAPS), ❷ 종양괴사인자 수용체 관련 주기적 증후군(TRAPS), ❸ 고면역글로불린D증후군/메발론산 키나아제 결핍증(HIDS/MKD), ❹ 가족성 지중해 열(FMF), ❺ 활동성 전신성 소아 특발성 관절염(SJIA)”에 허가받은 약제로,

- ❶ 크리오피린 관련 주기적 증후군(CAPS), ❷ 종양괴사인자 수용체 관련 주기적 증후군(TRAPS), ❹ 가족성 지중해 열(FMF)에 대해 발진 등에서 임상적 필요성이 인정되나, 이에 상응하는 비용효과성이 불분명함.
  - ▪ 다만, 신청품은 소수의 환자에 사용되는 희귀질환 치료제로, CAPS의 표현형 중 일부인 NOMID에는 긴급도입의약품이 사용 가능하나 FCAS, MWS에서는 동일 적응증에 허가받은 대체약제가 없고, 추가로 허가받은 TRAPS, FMF에서도 동일 적응증에 허가 받은 대체약제가 없음. 또한, 위약 대조 비교기간이 짧은 등 임상적 측면의 불확실성이 있고 질병의 자연사 자료 등 경제성평가 수행을 위한 근거가 충분하지 않은 것으로 판단되고, 외국조정평균가 산출 대상국가인 외국 8개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여되는 약제로 경제성 평가 자료제출 생략 가능 요건에 해당하는 것으로 심의됨.
  - ▪ 이에, [redacted] 및 [redacted] 을 조건으로 급여의 적정성이 있음.
  - ✓ [redacted] 이 필요함.
  - ✓ 사후관리를 위한 [redacted] 및 [redacted] 등 세부 사항이 위험분담 계약사항에 포함되어야 함.
  - ✓ 아울러, 신청품은 1인 소요비용이 고가로 대상환자수 추정에 불확실성이 있는 점, 장기 투여로 인한 누적 재정영향이 상당한 점 등을 고려하여 총액(cap) 설정 및 환급률 조정 등에 대한 면밀한 협상이 필요함.
- ❸ 고면역글로불린D증후군/메발론산 키나아제 결핍증(HIDS/MKD)에서 신청품은 임상적 유용성이 불분명하여 허가사항 범위 내에서 환자가 약값 전액을 본인 부담함.
- ❺ 활동성 전신성 소아 특발성 관절염(SJIA)에서 신청품은 대체약제와 임상효과가 유사하나 소요 비용이 대체약제(요법) 대비 고가로 비용 효과적이지 않으므로 허가사항 범위 내에서 환자가 약값 전액을 본인 부담함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 "❶ 소아(만 2세 이상) 및 성인에서의 크리오피린 관련 주기적 증후군(CAPS)의 치료, ❷ 소아(만 2세 이상) 및 성인에서의 종양괴사인자 수용체 관련 주기적 증후군(TRAPS)의 치료, ❸ 소아(만 2세 이상) 및 성인에서의 고면역글로불린D증후군/메발론산 키나아제 결핍증(HIDS/MKD)의 치료, ❹ 소아(만 2세 이상) 및 성인에서의 콜키신이 금기이거나, 내약성이 없거나, 또는 최고 내약 용량의 콜키신에도 적절한 반응을 나타내지 않는 가족성 지중해 열(FMF)의 치료. ❺ 만 2세 이상 환자에서 기존의 전신 요법에 적절한 반응을 나타내지 않는 활동성 전신성 소아 특발성 관절염(SJIA)의 치료"에 허가 받은 약제로, 생존기간의 상당기간 연장 여부 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상 여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 IL-1β에 선택적으로 결합하여 IL-1β에 의한 염증성 신호 전달을 억제하는 약제로, 4주 1회(TRAPS, MKD, FMF, SJIA) 또는 8주 1회(CAPS) 피하 주사하는 약제임.
- 신청품은 교과서[1)2)3)4)] 및 임상진료지침[5)6)7)8)9)10)]에서 자가염증성 질환의 치료제로 소개 및 권고되고 있음.
- **[CAPS 위약 대조 3상, D2304][11)]** 만 4세 이상 CAPS 환자(n=35)를 대상으로 Part 1,2,3로 나누어 시행한 이중맹검, 위약 대조, 무작위배정 중단, 3상 임상시험 결과,
  - 신청품 1회 투여 후 완전반응[12)]을 달성한 환자의 비율: 97%(34/35명)
  - 1차 평가지표인 Part 2 기간 내 재발한 환자의 비율이 신청품군 0% (0/15명)로 위약군 81%(13/16명) 대비 유의하게 낮게 나타남($p<0.001$).
- **[CAPS 단일군 3상, D2306][13)]** 만 3세 이상의 CAPS 환자를 대상(n=166)으로 2년간 신청품을 투여하여 반응 평가한 단일군, 공개, 3상 임상 시험결과,
  - canakinumab-naive군에서 완전반응을 달성한 환자의 비율: 78%(85/109명)
  - 재발한 환자의 비율: 10%(14/141명)
- **[TRAPS/MKD/FMF 위약 대조 3상, CLUSTER][14)]** 만 2세 이상 TRAPS, MKD, FMF 환자(n=181)를 대상으로 시행한 이중맹검, 무작위배정(1:1), 위약 대조 3상 임상시험 결과, 1차 평가지표인 16주시점(Epoch 2)에 완전반응[15)]을 달성한 환자의 비율은 모든 코호트(TRAPS, MKD, FMF)에서 신청품군이 위약군 대비 유의하게 높게 나타남[16)].
- **[SJIA 위약 대조 3상][17)]** 활동성 전신성 특징 및 관절염 증상을 보이는 만 2-19세의 SJIA 환자를 대상으로 시행한 2건의 임상시험(Trial 1; n=84, Trial 2; n=177) 결과,

- (Trial 1) 1차 평가지표인 15일 시점에 adapted JIA ACR 30[18]을 달성한 환자의 비율은 신청품군 84%(36/43명)로 위약군 10%(4/41명) 대비 유의하게 높게 나타남(p<0.001).
- (Trial 2) 1차 평가지표인 Part 2에서 악화까지 걸린 시간의 중앙값은 위약군 236일(95% CI 141-449일), 신청품군은 연구기간 내 악화 환자가 50%에 도달하지 않았으며, 신청품군에서 위약군 대비 악화 위험이 유의하게 낮았음(Hazard ratio 0.36[95% CI 0.17-0.75, p=0.003]).

- 관련 학회[19]에 따르면, 신청품이 치료 옵션이 매우 제한적이거나 전혀 없는 소아 중증 극희귀질환의 치료에 허가 받은 약제임을 고려했을 때 보험 급여 적용이 필요하다는 의견임.
  - 특히, CAPS 적응증에서 NOMID에 허가초과로 급여 가능한 anakinra의 unmet needs(짧은 반감기에 따른 짧은 효과 지속시간 및 매일 주사해야 하는 신체적, 심리적 고통과 삶의 질 저하)로 신청품의 도입이 필요하다는 의견임.

○ 비용 효과성

- CAPS, TRAPS, MKD, FMF 적응증에 국내 허가된 약제는 신청품이 유일하며, 일부 CAPS 환자(NOMID)에서 신청품은 긴급도입의약품인 anakinra와 대체 가능하고, SJIA 적응증에서 신청품은 tocilizumab과 대체 가능함.
- 신청품의 연간 소요비용은 대체약제 대비 고가임.

연간 투약비용(원)	신청품		대체약제
	표시가	실제가	
CAPS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TRAPS, MKD, FMF	[redacted]	[redacted]	-
SJIA	[redacted]	[redacted]	[redacted]

- (경제성평가 생략) 신청품은 소수의 환자에 사용되는 희귀질환 치료제로, CAPS의 표현형 중 일부인 NOMID에는 긴급도입의약품이 사용 가능하나 FCAS, MWS에서는 동일 적응증에 허가받은 대체약제가 없고, 추가로 허가받은 TRAPS, FMF에서도 동일 적응증에 허가받은 대체약제가 없음. 또한, 위약 대조 비교기간이 짧은 등 임상적 측면의 불확실성이 있고 질병의 자연사 자료 등 경제성평가 수행을 위한 근거가 충분하지 않은 것으로 판단되고, 외국조정평균가 산출 대상국가인 외국 8개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여되는 약제로 경제성 평가 자료제출 생략 가능 요건에 해당함.
  - 다만, 신청품은 일부 환자에서 급여로 사용가능한 긴급도입의약품이 있으며, 해당 약제 대비 임상적 유용성 개선 여부가 불확실하고 소요비용이 고가인 점을 고려하여, 향후 [redacted] 및 [redacted] 등 사후관리가 필요하다고 심의됨.
- (사후관리) [redacted] 및 [redacted]을 조건으로 함.

- [redacted]이 필요함.
- 또한, 사후관리를 위한 [redacted] 및 [redacted] 등 세부 사항이 위험분담 계약사항에 포함되어야 함.
- 24년 2차 약제급여평가위원회 평가 이후, 제약사는 사후관리 조건의 평가결과에 대하여 재평가를 신청([redacted])하였으나, 이전 심의와 동일한 조건의 사후관리가 필요하다고 심의됨.
  - ✓ 신청품은 평생 투여하는 약제로 장기적인 관찰 필요성에 대한 의견이 제시된 점, 1년과 2년 시점에서의 재발율·재발패턴 등에 대한 자료가 제출되지 않았고, 외국에서 수행된 임상시험[20][21][22][23] 및 시판 후 조사 연구[24][25][26]에서 2년 이상 관찰이 이루어진 점 등을 고려 시, [redacted]이 필요함.

○ 재정 영향

- 제약사 제출 예상사용량[27]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[28]은 표시가 기준 1차년도 약 [redacted]억원, 3차년도 약 [redacted]억원, 실제가 기준 1차년도 약 [redacted]억원, 3차년도 약 [redacted]억원이 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수, 투여기간, 시장점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 6개국 약가집(미국, 영국, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본)에 수재되어 있음[29].

Reference

1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e, 2022. > Ch369. Familial Mediterranean Fever and Other Hereditary Autoinflammatory
2) Nelson Textbook of Pediatrics, 21th, 2020. > Ch188. Hereditary Periodic Fever Syndromes and Other Systemic Autoinflammatory Diseases
3) Fitzpatrick's Dermatology, 9e, 2019. > Ch39. Autoinflammatory Disorders, Ch.66. Rheumatoid Arthritis, Juvenile Idiopathic Arthritis, AdultOnset Still Disease, and Rheumatic Fever
4) Rhematology, 8th, 2023. > Ch174. Monogenic autoinflammatory diseases
5) Romano M et al. 2021. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. Ann Rheum Dis 2022;81:907 - 921.
6) ter Haar NM et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. Ann Rheum Dis 2015;0:1 - 9.
7) Hansmann S et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. Pediatr Rheumatol Online J. 2020 Feb 17;18(1):17.
8) Ozen S. et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2016;75:644 - 651.
9) Soriano et al. Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide. Front. Immunol(2020). 11:865.
10) Onel KB et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2022;74(4):521-537.
11) Lachmann HJ et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. NEJM. 2009
12) [CAPS] 완전반응(complete response)은 의사 판단에 따라 질병 활성화가 없거나 최소인 경우(없음, 최소, 경증, 중등증, 중증의 5점 스케일로 평가), 발진이 없거나 최소인 경우, 그리고 CRP와 SAA가 정상범위(<10mg/L) 이내인 경우로 정의됨.
13) Kuemmerle-Deschner JB et al. Two year results from an open-label, multicentre, phase 3 study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. Ann Rheum Dis. 2011 Dec;70(12):2095-102.
14) De Benedetti F et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. N Engl J Med. 2018 May 17;378(20):1908-1919.
15) [TRAPS/MKD/FMF] 완전반응은 치료 15일 째에 베이스라인 악화 증상이 소실(PGA 점수가 2점 미만이고, CRP가 10mg/L 이하 또는 베이스라인 대비 70%이상 감소)되고, 16주시점까지 새로운 악화(PGA 점수≥2이고 CRP≥30mg/L)가 없는 경우로 정의됨. PGA(physician's global assessment) 점수는 의사 판단에 따라 0(없음), 1(최소), 2(경증), 3(중등증), 4(중증)의 5점 스케일로 평가됨.
16) CLUSTER 임상 코호트별 1차 평가지표 결과

Epoch 2	TRAPS	MKD	FMF
16주차 완전반응 (vs 위약군)	45% (vs 8%, p=0.006)	35% (vs 6%, p=0.003)	61% (vs 6%, p<0.001)

17) Ruperto N et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med. 2012 Dec 20;367(25):2396-406.

18) adapted JIA ACR 30 response: JIA 6개의 주요 기준(활성 관절염 관절수, 운동에 제한적인 관절수, 질병 활성도에 대한 의사의 전반적 평가, 환자의 전반적인 well-being에 대한 평가, CHAQ-DI(Disability Index of the Childhood Health Assessment Questionnaire), CRP 수치) 중 3개 이상에서 30% 이상의 개선을 보이고, 1개 이하에서 30%를 초과하는 악화가 없으며, 발열이 없는 경우

19) 대한소아청소년과학회([redacted]), 대한류마티스학회([redacted])

20) Kuemmerle-Deschner JB et al. Two year results from an open-label, multicentre, phase 3 study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. Ann Rheum Dis. 2011 Dec;70(12):2095-102.

21) Brogan PA et al. Rapid and Sustained Long-Term Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Ages Five Years and Younger. Arthritis Rheumatol. 2019 Nov;71(11):1955-1963.

22) Ozen S et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: results from the randomised phase III CLUSTER trial. Ann Rheum Dis. 2020 Oct;79(10):1362-1369.

23) Gattorno M et al. Long-Term Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome: Results From a Phase III Trial. Arthritis Rheumatol. 2023 Sep 5. doi: 10.1002/art.42695. Online ahead of print.

24) Walker UA et al. Long-term safety and effectiveness of canakinumab therapy in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: results from the β-Confident Registry. RMD Open. 2021;7(2):e001663.

25) Hosono K, Kato C, Sasajima T. Real-world safety and effectiveness of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic fever syndrome: a long-term observational study in Japan. Clin Exp Rheumatol. 2022;40(8):1543-1553.

26) Hosono K et al. Real-world safety and effectiveness of canakinumab in patients with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome or hyperimmunoglobulinaemia D syndrome: Interim results from post-marketing surveillance in Japan. Modern Rheumatology, 33, 2023, 381 - 39.1

27) 제약사 제출 예상 사용량

일라리스주사액(병)	1차년도	2차년도	3차년도
CAPS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TRAPS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
FMF	[redacted]	[redacted]	[redacted]

28) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가

29) 독일의 경우 제약사 자율 판매가(AVP/UVP) 가격으로 검색되며, 캐나다의 경우 EAP(Exceptional Access Program) 가격으로 검색됨.