약제 요양급여의 적정성 평가결과

apremilast 30mg, 10mg/20mg/30mg

(오테밀라정(아프레밀라스트), ㈜동구바이오제약)

☐ **제형, 성분·함량:**

- 10mg : 분홍색의 마름모형 필름코팅정제
  20mg : 갈색의 마름모형 필름코팅정제
  30mg : 연한 자주색의 마름모형 필름코팅정
- 1정 중 apremilast 30mg
- 스타터팩 1팩 중 apremilast 10mg(4정), 20mg(4정), 30mg(19정)

☐ **효능 · 효과**

- 1. 건선성 관절염
  이전 항류마티스(DMARD) 요법에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 활동성 건선성 관절염의 치료

  2. 건선
  광선치료 및 전신치료 대상 성인 환자의 중등도~중증 판상 건선 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2024년 제10차 약제급여평가위원회: 2024년 10월 10일

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2024년 6월 24일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자 의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

▢ 평가금액 이하 수용 시 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 "❶ 건선성 관절염(이전 항류마티스(DMARD) 요법에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 활동성 건선성 관절염의 치료) 및 ❷ 건선(광선치료 및 전신치료 대상 성인 환자의 중등도~중증 판상 건선 치료)"에 허가받은 약제로, ❶ 건선성 관절염에서 ACR20 비교 시 ixekizumab보다, ❷ 건선에서 PASI75 비교 시 etanercept보다 효과가 열등하다고 보기 어려우나, 대체약제 대비 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하여 비급여함.

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(원/30mg, 원/팩)※ 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.
- 아울러, 새로운 계열의 약제이나 대체약제 대비 효과 면에서 불확실성이 있는 점을 충분히 고려한 약가 등 협상이 필요함.

※ 일부 대체약제 중 효과 개선 약제를 제외하고 가중평균가를 산출함

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 "건선성 관절염(이전 항류마티스(DMARD) 요법에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 활동성 건선성 관절염의 치료) 및 건선(광선치료 및 전신치료 대상 성인 환자의 중등도~중증 판상 건선 치료)"에 허가 받은 약제로, 현재 adalimumab, etanercept, infliximab 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 세포 내에서 염증유발 매개물질과 염증억제 매개물질의 신호전달을 조절하는 효소인 PDE4를 억제하는 경구제로, PDE4 억제 시 세포 내 cAMP 수치가 증가하고, 그에 따라 TNF-α 및 IL-23, IL-17, 기타 염증유발 사이토카인들이 억제되어 염증반응이 하향됨.

<건선성 관절염>

- 교과서[1)2)] 및 임상진료지침[3)4)]에서 건선성 관절염에서 기존 DMARD에 실패한 환자에 사용할 수 있는 약제로 소개하며, 상대적으로 효과가 낮은 점을 고려하여 생물학적제제가 적합하지 않은 환자에게 권고함.

- **[PALACE 1, 2, 3]**[5)6)7)] 이전 DMARDs 치료에 실패한 성인 활동성 건선성 관절염 환자를 대상으로 한 3상 임상시험 결과, 1차 평가지표인 16주차의 ACR20 달성률은 신청품군이 위약군보다 유의하게 높았음.

ACR20	신청품 20mg	신청품 30mg	위약군
PALACE1	31.3%	39.8%	19.4%
(n=504)	p=0.014	p=0001	-
PALACE2	37.4%	32.1%	18.9%
(n=484)	p=0.0002	p=0.006	-
PALACE3	28%	41%	18%
(n=505)	p=0.0295	p<0.0001	-

  - PALACE1,2,3의 260주 연장연구에서, 신청품 30mg군의 ACR20 달성률은 52주차에 55.3%, 260주차에 치료를 지속한 환자에서 67.2%였음[8)].

- **[ACTIVE]**[9)] 생물학적제제 경험이 없는 성인 건선성 관절염 환자(n=219)를 대상으로 한 3상 임상시험 결과,
  - 16주차의 ACR20 달성률은 신청품군이 위약군보다 유의하게 높았음(신청품군 38.2%, 위약군 20.2%, p=0.004).

- **[네트워크 메타분석]**[10)] cDMARDs 경험이 있는 성인 건선성 관절염 환자에서,
  - (ACR20) 신청품은 infliximab, golimumab, etanercept, adalimumab, secukinumab 대비 유의하게 낮으며, ixekizumab과 유의한 차이가 없음.

<건선>

- 교과서[11)12)13)] 및 임상진료지침[14)15)]에서 교과서 및 임상진료지침에서 만성 중등도-중증 판상 건선의 2차 치료제로 소개하며, 다른 전신치료제 실패 시 권고함.

- **[ESTEEM 1, 2]**[16)17)] 18세 이상 중등도-중증 만성 판상 건선 환자로, 12주-24주 이내에 생물학적제제 경험이 없는 환자를 대상으로 3상 임상시험 결과,
  - 1차 평가지표인 16주차 PASI 75 달성률은 신청품군이 위약군보다 유의하게 높았음.
    - ✓ (ESTEEM1, n=844) 신청품군 33.1%, 위약군 5.3% (p<0.0001)
    - ✓ (ESTEEM2, n=411) 신청품군 28.8%, 위약군 5.8% (p<0.001)

- **[LIBERATE]**[18)] 18세 이상 중등도-중증의 만성 판상건선 환자로, 전신치료제에 실패 또는 부적합하며 생물학적 제제 경험이 없는 환자(n=250)를 대상으로 신청품군과 위약군, etanercept군을 비교한 3상 임상시험 결과,
  - 16주차 PASI 75 달성률은 신청품군과 etanercept군이 위약군보다 유의하게 높았으며(신청품군 39.8%, etanercept군 48.2%, 위약군 11.9%, 각 p<0001), 신청품군과 etanercept군은 유의한 차이가 없었음(p=0.2565).

- **[네트워크 메타분석]**[19] 성인 중등도-중증 판상 건선 환자에서,
  - (PASI 90) 신청품은 etanercept와 유의한 차이가 없으며, deucravacitinib, adalimumab, ustekinumab, guselkumab, secukinumab, risankizumab, ixekizumab, infliximab 대비 유의하게 낮음.
- 관련 학회[20]에 따르면, 신청품은 기존 치료제와 다른 작용기전의 약제로 건선성 관절염에서 기존 DMARDs 이후 효과가 없거나 부작용 등으로 치료를 중단한 환자에게 고려할 수 있으며, 건선에서 기존 치료제에 반응하지 않거나 금기로 사용할 수 없는 경우 선택할 수 있다는 의견임.
  - 건선의 경우 etanercept와 비교 시 유의한 차이가 없었으며, 건선 및 건선성 관절염에서 다른 생물학적 제제보다 효과는 다소 떨어지나 생물학적 제제보다 감염의 위험이 적은 등 유리한 안전성 프로파일을 보이며 내약성이 뛰어나 기존 치료에서 안전성 문제가 있는 환자, 경구제 복용을 선호하는 환자들에게 신청품 투여를 고려할 수 있음.

○ 비용 효과성

- 허가사항 및 현행 급여기준, 임상진료지침, 학회의견 등을 고려하여 대체약제를 다음과 같이 선정함.
  - 건선성 관절염: adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, secukinumab, ixekizumab
  - 건선: adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, guselkumab, risankizumab, deucravacitinib
- 신청품은 네트워크 메타분석 및 간접비교 결과, 관련 학회의견 등을 고려 시 건선성 관절염에서 ixekizumab, 건선에서 etanercept보다 열등하다고 보기 어려우나, 신청품의 1일 소요비용([redacted]원)은 대체약제 1일 소요비용([redacted]원)[21][22] 대비 고가임.
  - 대체약제 가중평균가로 환산된 금액: [redacted]원/30mg, [redacted]원/팩[23]

○ 재정 영향[24]

<건선성 관절염>

1) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량[25]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[26]은 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원으로 예상되며, 대체약제의 대체로 인한 추가 재정소요금액[27]은 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원 증가될 것으로 예상됨.

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준

- 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원으로 예상되며, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음.

※ 신청품의 대상 환자수, 투여량, 투여기간 시장점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음[28].

<건선>

1) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량[29]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[30]은 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원으로 예상되며, 대체약제의 대체로 인한 추가 재정소요금액[31]은 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원 증가될 것으로 예상됨.

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준

- 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원으로 예상되며, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음.

※ 신청품의 대상 환자수, 투여량, 투여기간 시장점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음[32].

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8국가 중 8개국(미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본, 캐나다) 약가집에 수재되어 있음.

References

1) Rheumatology, 8e, 2023
2) Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, 11e, 2021
3) Gossec L, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2024;83:706 - 719.
4) Apremilast for treating active psoriatic arthritis, NICE, 2017.2
5) Kavanaugh A et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. Ann Rheum Dis. 2014;73:1020-1026.
6) Cutolo M et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. J Rheumatol. 2016;43:1724-1734.
7) Edwards CJ et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). Ann Rheum Dis 2016;75:1065 - 1073.
8) Kavanaugh A et al. Long-term experience with apremilast in patients with psoriatic arthritis: 5-year results from a PALACE 1-3 pooled analysis. Arthritis Res Ther. 2019;21(1):118.
9) Nash P et al. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). Ann Rheum Dis. 2018;77(5):690-698.
10) Lu C et al. Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: A systematic review and network meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2019;49(3):381-388.
11) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21th, 2022
12) Dermatology, 5e, 2024
13) Current Medical Diagnosis & Treatment, 2024
14) Nast A et al. EuroGuiDerm Guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris. European Dermatology Forum. Revised version March 2024.
15) Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis, NICE, 2016.11
16) Papp K et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). J Am Acad Dermatol. 2015;73(1):37-49.
17) Paul C et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). Br J Dermatol. 2015;173(6):1387-99.
18) Reich K et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(3):507-517.
19) Sbidian E et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2023;7:CD011535.
20) 대한피부과학회([redacted]), 대한류마티스학회([redacted])
21) 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.3.2 소요(투약)비용 비교에 따라 대체약제 가중평균가는 신청약 대비 임상적 유용성이 개선된 약제를 제외하고 산출하였으며, 결정신청약제의 대체약제 가중평균가는 신청 약제보다 임상적 유용성이 개선된 대체약제의 약가를 넘지 않도록 함.
22) - 건선성 관절염: 네트워크 메타분석 문헌에서 신청품보다 ACR20 등 개선된 효과를 보인 대체

약제(adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, secukinumab)는 가중평균가 산출 시 제외하였으며, 신청품보다 임상적 유용성이 개선된 약제 중 최저가인 etanercept의 약가를 넘지 않도록 함.

- 건선: 네트워크 메타분석 문헌에서 PASI 90 등 개선된 효과를 보인 대체약제(adalimumab, infliximab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, guselkumab, risankizumab, deucravacitinib)는 가중평균가 산출 시 제외함.

23) 스타터팩은 10mg 4정, 20mg 4정, 30mg 19정으로, 함량산식을 통하여 10mg, 20mg의 약가를 각각 [redacted]원, [redacted]원으로 적용하여 산출함.

24) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

25) 제약사 제출 예상 사용량(건선성 관절염)

제품명	제약사	1차년도	2차년도	3차년도
오테밀라정 30mg	(주)동구바이오제약	[redacted]	[redacted]	[redacted]

26) 절대재정 소요금액 = 각 제약사별 제출 예상 사용량 × 신청 약가

27) 추가재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × (신청약가 - 대체약제 가중평균가)

28) 특히, 추가재정 소요금액의 경우 대체약제 가중평균가 산출 시 신청품보다 임상적 유용성이 개선된 고가의 약제는 제외하고 산출한 점, 일부 대체약제의 경우 초회용법과 유지용법의 차이가 있으나 유지용법 기준으로 산출한 점 등을 고려 시 재정영향은 변동될 수 있음.

29) 제약사 제출 예상 사용량(건선)

제품명	제약사	1차년도	2차년도	3차년도
오테밀라정 30mg	(주)동구바이오제약	[redacted]	[redacted]	[redacted]

30) 절대재정 소요금액 = 각 제약사별 제출 예상 사용량 × 신청 약가

31) 추가재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × (신청약가 - 대체약제 가중평균가)

32) 특히, 추가재정 소요금액의 경우 대체약제 가중평균가 산출 시 신청품보다 임상적 유용성이 개선된 고가의 약제는 제외하고 산출한 점, 일부 대체약제의 경우 초회용법과 유지용법의 차이가 있으나 유지용법 기준으로 산출한 점 등을 고려 시 재정영향은 변동될 수 있음.