

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

secukinumab 0.15g, 0.15g/1mL, 0.15g/1mL

(코센티스주사, 코센티스센소레디펜, 코센티스프리필드시린지, 한국노바티스(주))

☐ 제형, 성분·함량 :

- 코센티스주사: 1병 중 secukinumab 150mg
- 코센티스센소레디펜, 코센티스프리필드시린지: 1관 중 secukinumab 150mg/1mL

☐ 효능 효과 :

- 판상 건선: 광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 성인에서 중등도에서 중증의 판상 건선 치료
- 건선성 관절염: 기존 DMARD 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 건선성 관절염을 가진 성인 환자의 치료. 이 약은 단독 또는 메토틱렉세이트와 함께 투여할 수 있다.
- 강직성 척추염: 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 강직성 척추염을 가진 성인 환자의 치료.

☐ 약제급여평가위원회 심의일

2017년 제6차 약제급여평가위원회 : 2017년 6월 8일

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

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “1)관상 건선, 2)건선성 관절염, 3)강직성 척추염”에 허가받은 약제로, 대체약제와 효과가 유사하고 소요비용이 대체약제보다 저렴하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의 100%¹⁾) 이하로 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “1)관상건선: 광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 성인에서 중등도에서 중증의 관상 건선 치료, 2)건선성 관절염: 기존 DMARD 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 건선성 관절염을 가진 성인 환자의 치료, 3) 강직성 척추염: 기존 치료에 대한 반응이 적절하지 않은 활동성 강직성 척추염을 가진 성인 환자의 치료”에 허가 받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 약제가 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.
- 관상건선에서 동일 적응증에 허가 받은 “ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliximab”가 등재되어 있음.
- 건선성 관절염에서 동일 적응증에 허가 받은 “adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, ustekinumab”이 등재되어 있음.
- 강직성 척추염에서 동일 적응증에 허가 받은 “adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab”이 등재되어 있음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 완전한 human IgG1/κ 단일클론 항체(fully human IgG1/κ monoclonal antibody)로, 면역 사이토카인인 interleukin-17A에 결합하여 중화하는 IL-17 inhibitor임.²⁾
- **【관상건선】** IL-17A는 피부의 각질형성세포(keratinocyte)에 작용하여 chemokine과 cytokine의 형성을 자극하여 건선 병변에서 발견되는 골수계 수지상 세포(myeloid dendritic cells; mDCs)와 T helper 17 세포 및 중성구 등을 활성화 시킴.³⁾

- **[건선성관절염/강직성척추염]** IL-17A는 척추관절염에서 조직 염증 및 파괴를 야기하는 염증반응 경로의 주요 매개체로, 강직성 척추염 및 건선성 관절염 환자의 혈액, 윤활액에서는 IL-17 수치가 상승함.⁴⁾⁵⁾
- 신청품은 교과서에 언급되어 있으며, 임상진료지침에서 추천되고 있음.
- **[판상건선]** 신청품은 중등도에서 중증의 판상 건선에 사용하도록 추천되고 있음.⁶⁾⁷⁾⁸⁾
- **[건선성 관절염]** 신청품은 TNF- α inhibitor 사용이 적절하지 않은 환자에게 사용하도록 추천되고 있음.⁹⁾¹⁰⁾
- **[강직성 척추염]** 신청품은 기존치료제(NSAIDs 등)에 대한 반응이 적절하지 않은 환자와 TNF- α inhibitor에 실패한 환자에게 사용하도록 추천되고 있음.¹¹⁾¹²⁾
- 판상건선 관련하여 3상 임상시험 4편이 검색됨.
- **[ERASURE&FIXTURE]¹³⁾** 국소치료, phototherapy, 전신치료 및 이들의 병용치료로 충분히 조절되지 않는 중등도-중증의 판상 건선으로 진단된 환자(n=2044)를 대상으로 secukinumab을 피하주사한 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 3상 임상시험인 ERASURE(Efficacy or Response and Safety of Two Fixed Secukinumab Regimens to Determine Efficacy in Psoriasis, n=738)와 FIXTURE(Full Year Investigative Examination of Secukinumab vs. Etanercept Using Two Dosing Regimens to Determine Efficacy in Psoriasis, n=1306)에서 신청품 150mg, 300mg와 비교군(위약 또는 etanercept)를 비교한 결과
 - ✓ co-primary endpoint인 12주차에서 PASI 75 기준을 만족하는 환자의 비율은 secukinumab군에서 비교군(위약군 또는 etanercept군)보다 유의하게 높았음 ($P<0.001$)
 - ☞ **[ERASURE]** PASI 75 기준을 만족한 환자의 비율은 secukinumab 300mg군에서 81.6%, secukinumab 150mg군에서 71.6%, 위약군에서 4.5%이었음.
 - ☞ **[FIXTURE]** PASI 75 기준을 만족한 환자의 비율은 secukinumab 300mg군에서 77.1%, secukinumab 150mg군에서 67.0%, etanercept군에서 44.0%, 위약군에서 4.9%이었음.
 - ✓ co-primary endpoint인 12주차에서 modified investigator's global assessment가 0 또는 1을 만족하는 환자의 비율은 secukinumab군에서 비교군(위약군 또는 etanercept군)보다 유의하게 높았음($P<0.001$)
 - ☞ **[ERASURE]** modified investigator's global assessment가 0 또는 1을 만족하는 환자의 비율은 secukinumab 300mg군에서 65.3%, secukinumab 150mg군에서 51.2%, 위약군에서 2.4%이었음.
 - ☞ **[FIXTURE]** modified investigator's global assessment가 0 또는 1을 만족

하는 환자의 비율은 secukinumab 300mg군에서 62.5%, secukinumab 150mg군에서 51.1%, etanercept군에서 27.2%, 위약군에서 2.8%이었음.

✓ 감염이 발생한 환자의 비율은 secukinumab군에서 위약군에 비하여 더 높았으나, etanercept와는 유사하게 발생하였음.

- **[FEATURE]¹⁴⁾** 국소치료, phototherapy, 전신치료 및 이들의 병용치료로 충분히 조절되지 않는 중등도-중증의 판상 건선으로 진단된 환자(n=177)를 대상으로 secukinumab을 pre-filled syringe 형태로 투여한 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 3상 임상시험에서 신청품 150mg, 300mg와 위약을 비교한 결과

✓ co-primary endpoint인 12주차에서 PASI 75 기준을 만족하는 환자의 비율과 IGA mod 2011(2011 modified Investigator's Global Assessment) 0 또는 1을 만족하는 환자의 비율은 secukinumab군에서 위약군보다 유의하게 높았음(각각 $P < 0.0001$)

☞ PASI 75 기준을 만족하는 환자의 비율은 secukinumab 300mg군에서 75.9%, 150mg군에서 69.5%, IGA mod 2011(2011 modified Investigator's Global Assessment) 0 또는 1을 만족하는 환자의 비율은 secukinumab 300mg군에서 69.0%, 150mg군에서 52.5%이었으며 위약군에서는 각각 반응에 도달한 환자가 없었음.

- 각 군에서 1회 이상 부작용이 발생한 환자수는 유사하였음.

- **[JUNCTURE]¹⁵⁾** 국소치료, phototherapy, 전신치료 및 이들의 병용치료로 충분히 조절되지 않는 중등도-중증의 판상 건선으로 진단된 환자(n=182)를 대상으로 secukinumab을 autoinjector/pen 형태로 투여한 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 3상 임상시험에서 신청품 150mg, 300mg와 위약을 비교한 결과

✓ co-primary endpoint인 12주차에서 PASI 75 기준을 만족하는 환자의 비율과 IGA mod 2011(2011 modified Investigator's Global Assessment) 0 또는 1을 만족하는 환자의 비율은 secukinumab군에서 위약군보다 유의하게 높았음(각각 $P < 0.0001$)

☞ PASI 75 기준을 만족하는 환자의 비율은 secukinumab 300mg군에서 86.7%, 150mg군에서 71.7%, 위약군에서 3.3%였고, IGA mod 2011(2011 modified Investigator's Global Assessment) 0 또는 1을 만족하는 환자의 비율은 secukinumab 300mg군에서 73.3%, 150mg군에서 53.3%이었으며 위약군에서는 0%였음.

✓ 부작용이 발생한 환자의 비율은 secukinumab군(300mg, 70.0%; 150mg 63.9%)에서 위약군(54.1%) 대비 높았으며, 대부분은 경중-중증도의 인후비염이 발생

하였음.

- **[CLEAR]¹⁶⁾** 국소치료, phototherapy, 전신치료 및 이들의 병용치료로 충분히 조절되지 않는 중등도-중증의 판상 건선으로 진단된 환자(n=676)를 대상으로 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 3상 임상시험에서 secukinumab과 ustekinumab 45mg, 90mg을 비교한 결과
 - ✓ 일차평가변수인 16주차에서 PASI 90 기준을 만족하는 환자의 비율은 secukinumab군에서 79.0%(264/334), ustekinumab군에서 57.6%(193/335)으로 secukinumab군에서 유의하게 높았음($p<0.0001$)
 - ☞ 이차평가변수인 4주차에서 PASI 75 기준을 만족하는 환자의 비율은 secukinumab군에서 50.0%, ustekinumab군에서 20.6%로, secukinumab군에서 유의하게 높았음($p<0.0001$)
 - ✓ 1회 이상 부작용이 발생한 환자는 secukinumab군에서 64.2%, ustekinumab군에서 58.3%였으며, 두통과 중등도 이하의 인비후염이 가장 빈번하게 나타났음.
- 건선성 관절염 관련하여 3상 임상시험 1편이 검색됨.
- **[FUTURE2]¹⁷⁾** NSAIDs(non-steroidal anti-inflammatory drugs), DMARDs(disease-modifying antirheumatic drugs), anti-TNF 치료에도 불구하고 CASPAR(ClASSsification criteria for Psoriatic ARthritis)을 만족하는 활동성 건선성 관절염 환자(n=397)를 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 3상 임상시험 결과
 - ✓ 일차평가변수인 24주차에 ACR20을 달성한 환자의 비율은 secukinumab 300mg 군에서 54%(n=54/100; OR vs placebo 6.81, [95% CI] 3.42-13.56; $p<0.0001$), 150mg군에서 51%(n=51/100; 6.52, 3.25-13.08; $p<0.0001$), 75mg군에서 29%(n=29/99; 2.32, 1.14-4.73; $p=0.0399$)로 위약군 15%(n=15/98) 대비 높았음.
 - ✓ 16주차까지 가장 흔한 부작용은 상기도 호흡기 감염과 비인두염이었으며, 중증 부작용은 secukinumab 300mg군에서 5명(5%), 150mg군에서 1명(1%), 75mg군에서 4명(4%), 위약군에서 2명(2%) 발생하였음.
- 강직성 척추염 관련하여 3상 임상시험 1편이 검색됨.
- **[MEASURE1&2]¹⁸⁾** NSAIDs 최대용량 치료로 충분히 조절되지 않고 modified New York Criteria를 만족하는 18세 이상의 강직성 척추염 환자(n=590)를 대상으로 다기관, 무작위 배정, 이중 맹검, 3상 임상시험인 MEASURE1(n=371)과 MEASURE2(n=219)에서 신청품 75mg, 150mg과 위약을 비교한 결과
 - ✓ 일차평가변수인 16주차에서 ASAS20¹⁹⁾ 반응률은 secukinumab군에서 유의하게 높았음.
 - ☞ **[MEASURE1]** loading dose로 2, 4주째에 10mg/kg를 정맥투여 후 유지용

량으로 4주마다 75mg, 150mg를 피하주사한 임상시험 결과 secukinumab 150mg군에서 61%, 75mg군에서 60%, 위약군의 29%가 ASAS20 반응을 달성하여 secukinumab군에서 위약 대비 유의하게 높았음.(각각 $P < 0.001$)

☞ [MEASURE2] loading dose로 1,2,3,4주제와 유지용량으로 4주마다 secukinumab을 75mg, 150mg 피하주사한 임상시험 결과 secukinumab 150mg군에서 61%, 75mg군에서 41%, 위약군의 28%가 ASAS20 반응을 달성하여 secukinumab 150mg군에서 위약 대비 유의하게 높았음.(150mg vs 위약: $P < 0.001$, 75mg vs 위약: $P = 0.10$)

✓ 감염 발생률은 MEASURE1에서 secukinumab군 30%, 위약군 12%였고 MEASURE2에서 secukinumab군 32%, 위약군 27%로 secukinumab군에서 더 높았음.

- 관련 학회 의견에 따르면, 신청품은 효과와 안전성이 우수하고, 기존의 생물학적 제제 (TNF- α 저해제, ustekinumab)를 대체할 수 있음. 또한 신청품은 기존 생물학적 제제와 달리 IL-17만을 선택적으로 차단하는 기전을 갖고 있어, 생물학적 제제의 지속적 사용으로 인해 약물피로(Drug fatigue) 현상이 발생한 환자에게 매우 중요한 대안이 될 것임.²⁰⁾²¹⁾

○ 비용 효과성

- 신청품은 “1)판상건선, 2)건선성 관절염, 3)강직성 척추염”에 허가받은 IL-17A inhibitor 계열의 생물학적 제제로 현행 급여기준에서 인정되고 있는 생물학적 제제를 대체 가능 약제로 선정함.
 - 판상 건선: ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliximab
 - 건선성 관절염: ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab
 - 강직성 척추염: adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab
- 신청품의 연간투약비용(■■■■원) 대체약제의 연간투약비용(■■■■원) 대비 저렴함.
 - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 ■■■■원/병,관임.
 - 신청품의 약가협상생략기준금액은 ■■■■원/병,관임.²²⁾

○ 재정 영향

- [판상건선] 해당 적응증의 대상 환자수²³⁾는 약 ■■■■명이고, 제약사 제시 예상사용량²⁴⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁵⁾은 1차년도 ■■■■원, 3차년도에 ■■■■원이며, ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliximab의 대체로 재정소요금액은 1차

년도 ■■■원, 3차년도 ■■■원 증가될 것으로 예상됨.²⁶⁾

- [건선성 관절염] 해당 적응증의 대상 환자수²⁷⁾는 약 ■■■이고, 제약사 제시 예상사용량²⁸⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁹⁾은 1차년도 ■■■원, 3차년도에 ■■■원이며, ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab의 대체로 재정소요금액은 1차년도 ■■■원, 3차년도 ■■■원 증가될 것으로 예상됨.³⁰⁾
- [강직성 척추염] 해당 적응증의 대상 환자수³¹⁾는 약 ■■■명이고, 제약사 제시 예상사용량³²⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도 ■■■원, 3차년도 ■■■원이며, adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab의 대체로 재정소요금액은 1차년도 ■■■원, 3차년도 ■■■원 절감될 것으로 예상됨.³³⁾

※ 신청품의 대상 환자수 및 연간 투여횟수 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 일본, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국, 미국에 등재되어있음.

Reference

- 1) 생물의약품으로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2 제1항 제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라 대체약제의 가중평균금액에 100%를 곱한 금액
- 2) Comprehensive Dermatologic Drug Therapy 3rd edition (2013)
- 3) G. Girolomoni et al. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. 2012 British Association of Dermatologists 2012 167, pp717 - 724
- 4) Bina Menon et al. Interleukin-17 γ CD8 γ T Cells Are Enriched in the Joints of Patients With Psoriatic Arthritis and Correlate With Disease Activity and Joint Damage Progression ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 66, No. 5, May 2014, pp 1272 - 1281
- 5) 대한류마티스학회()
- 6) Comprehensive Dermatologic Drug Therapy 3rd edition (2013)
- 7) Treatment of Skin Disease: Comprehensive Therapeutic Strategies 4th edition (2014)
- 8) NCGC, Psoriasis, Assessment and management of psoriasis, October 2012
- 9) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th edition (2015)
- 10) L Gossec et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2015;0:1 - 12
- 11) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th edition (2015)
- 12) van der Heijde et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2017;0:1 - -14.
- 13) Richard G et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis - Results of Two Phase 3 Trials. N Engl J Med 2014;371:326-38.
- 14) A. Blauvelt et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). British Journal of Dermatology (2015) 172, pp484 - 93
- 15) C. Paul et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). JEADV 2015, 29, 1082 - 81090
- 16) Diamant Thaci et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J AM ACAD DERMATOL SEPTEMBER 2015; 73(3)
- 17) Iain B McInnes et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015;386(9999):1137-1146
- 18) Iain B McInnes et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015;386(9999):1137-1146
- 19) Assessment of Spondyloarthritis International Society(ASAS) Response Criteria(ASA20): ASAS의 4가지 주요 영역(환자의 전반적 평가, 통증평가, 기능 평가, 조조경직) 중 적어도 3개 이상에서 0-100mm 척도 상에서 상대수치 20% 이상 및 절대수치 10 단위 이상의 개선을 보이고, 동시에 남은 영역에서 악화의 징후가 없는 경우를 의미함
- 20) 대한류마티스학회()
- 21) 대한피부과학회()
- 22) 생물의약품으로, 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따른 대체약제가중평균금액(신청약제의 단위비용으로 환산된 금액)에 100%를 곱한 금액

- 23) EDI 청구 환자수[보통건선(AL400)] 상병으로 adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab을 2차 이상 청구한 환자수
- 24) 제약사 제출 예상사용량(1차년도: ■■■ 병/관, 2차년도: ■■■ 병/관, 3차년도: ■■■ 병/관)
- 25) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 x 신청약가
- 26) 재정증감액 = (신청약가-적응증별 신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 가중평균가) x 제약사 제출 예상 사용량
- 27) EDI 청구 환자수[건선성 및 장병성 관절병증(AM07)] 상병으로 adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab 2차 이상, ustekinumab 3차 이상을 청구한 환자수
- 28) 제약사 제출 예상사용량(1차년도: ■■■ 병/관, 2차년도: ■■■ 병/관, 3차년도: ■■■ 병/관)
- 29) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 x 신청약가
- 30) 재정증감액 = (신청약가-적응증별 신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 가중평균가) x 제약사 제출 예상 사용량
- 31) EDI 청구 환자수[강직성 척추염(AM45)] 상병으로 adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab을 2차 이상 청구한 환자수
- 32) 제약사 제출 예상사용량(1차년도: ■■■ 병/관, 2차년도: ■■■ 병/관, 3차년도: ■■■ 병/관)
- 33) 재정증감액 = (신청약가-적응증별 신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 가중평균가) x 제약사 제출 예상 사용량