스킬라렌스장용정30,120밀리그램(코오롱제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 dimethyl fumarate 30, 120mg
제형 및 성상	30mg: 흰색의 양면이 볼록한 원형 장용 코팅 정제 120mg: 파란색의 양면이 볼록한 원형 장용 코팅 정제
효능・효과	전신치료 대상 성인 환자의 중등도~중증 판상 건선 치료
용법・용량	처음 일주일 동안, 이 약 30mg을 하루에 한 번 복용 한다. (저녁에 1정) 두 번째 주에, 이 약 30mg을 하루에 두 번 복용한다. (아침에 1정, 저녁에 1정) 세 번째 주에, 이 약 30mg을 하루에 세 번 복용한다. (아침에 1정 및 점심에 1정, 저녁에 1정) 네 번째 주에, 이 약 120mg을 저녁에 1정 복용하는 것으로 전환한다. 다섯 번째 주부터는 아래 표에 보이는 바와 같이 매주 다른 시간에 이 약 120mg 1정씩 용량을 연속 5주 동안 늘린다. 최대 일일 복용량은 720mg(3회, 2정/회(120mg))이다. 다만, 최대용량에 도달하기 전 치료효과를 보였다면 추가적인 복용량 의 증가는 필요하지 않다. 피부 병변의 임상적인 감소가 관찰된 후에는 환자에게 맞는 유지용량으로 점진적으로 감소시킬 수 있다. 이 약은 반드시 식사 중 혹은 식사 직후 물과 함께 복용한다. 위 자극을 방지하기 위해 장용성 정제로 코팅되었으므로 정제를 자르거나, 녹이거나 씹어서 복용하지 않는다.

	주	복용 정 수			일일 총 복용량
		아침	점심	저녁	
30mg	1	-	-	1	30mg
	2	1	-	1	60mg
	3	1	1	1	90mg
120mg	4	-	-	1	120mg
	5	1	-	1	240mg
	6	1	1	1	360mg
	7	1	1	2	480mg
	8	2	1	2	600mg
	9~	2	2	2	720mg

• 신장애 환자

	경증도에서 중등도의 신장애 환자에서 투여량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다. • 간장애 환자 경증도에서 중등도의 간장애를 가진 환자에서 투여량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.
의약품 분류	142 (자격요법제(비특이성면역억제제를 포함)): 전문의약품
품목허가일	2020년 5월 14일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성[1)]

○ 건선은 뚜렷한 홍반성 구진과 비늘로 덮인 둥근 플라크를 임상적 특징으로 하는 면역 매개 만성 재발성 피부질환으로 가장 흔한 타입은 판상 건선(plaque psoriasis)임.

(2) 약제 특성

○ 신청품은 “전신치료 대상 성인 환자의 중등도~중증 판상 건선 치료”에 허가받은 약제로 비생물학적 전신치료제로서 경구 복용하는 small molecule기반의 제제임. 주성분은 항염증 및 면역조절 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, 주된 약리기전은 주성분 활성대사체의 NF-κB 신호전달 억제 및 cytokine 활성화를 통한 면역반응의 조절임[2)].

- 신청품의 주성분은 dimethyl fumarate(DMF)이며 DMF를 포함하는 fumaric acid ester군(FAE)[3)]은 1994년 건선치료제(Fumaderm®)[4)]로 독일에서 승인되어 중등도-중증 건선 환자들에게 주로 사용되어왔음.[5)]

1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e (2019) Chapter 53. Eczema, Psoriasis, Acne, and Other Common Skin Disorders

2) Mrowietz et al, Clinical use of dimethyl fumarate in moderate-to-severe plaque-type psoriasis: a European expert consensus. J Eur Acad Dermatol Venerocol, 2018;32 Suppl 3:3-14.

3) Fumaric acid ester군(FAE) = Dimethyl fumarate+monoethyl fumarate

4) Fumaderm®= Dimethyl fumarates+ calcium monoethylfumarate+magnesium monoethylfumarate+ zinc monoethylfumarate

5) Lila Landeck et al. Dimethyl fumarate (DMF) vs. monoethyl fumarate (MEF) salts for the treatment of plaque psoriasis: a review of clinical data

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[6)7)] 및 임상진료지침[8)9)]에서 경구 투여되는 전신작용 건선치료제로서, 건선의 장기 치료 시 2차 약제 또는 다른 전신치료제 실패시의 선택지로서 추천되고 있음.

- 신청품 및 그 주성분인 DMF를 포함하는 fumaric acid esters(FAE)는 건선 환자의 재발을 방지하기 위한 장기치료(~2년) 및 단기 치료 코스의 간헐적 요법으로 사용이 가능한 전신작용 경구제제임.
- NICE 지침에서는 신청품 DMF를 직접적으로 중증 판상건선 환자에서 cyclosporine, MTX 및 PUVA(자외선 광치료)를 포함하는 전신작용 요법 및 다른 치료 선택지에 적절하게 반응하지 않거나 금기인 경우 사용이 권고되었으며, European S3-Guidelines에서는 FAE가 Induction Treatment/장기 치료/서서히 용량이 증가하는 용법으로서 판상 건선(심상성 건선, psoriasis vulgaris) 전신적 치료 지침에 강력하게 권고됨[10)].

---

7) Katzung BG & Vanderah TW, Basic & Clinical Pharmacology, 15e, McGraw-Hill, 2021.

8) SIGN(Scottish Intercollegiate Guidelines Network), Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults, Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis, A national clinical guideline, 2010.10

9) NICE guidance, Dimethyl fumarate for treating moderate to severe plaque psoriasis, Technical appraisal guidance published on 6 September 2017;

10) Nast A et al, European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015-Short version-EDF in cooperation with EADV and IPC, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015;29;2277-2294

(4) 임상시험 결과

○ [BRIDGE][11] 18세 이상의 중등도-중증 만성 판상 건선 환자[12]를 대상으로 용량증량기간(uptitration) 9주를 포함하는 16주 투여기간동안 신청품군(DMF, n=267)과 FAE제제 활성약대조군(Fumaderm®, n=273) 및 위약군(n=131)을 2:2:1로 배정하여 시행한 three arm, 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 활성약대조, 3상 임상시험 결과,

- [1차 지표] 16주 후 PASI 75[13] 달성률에 있어 신청품군이 활성대조약군 대비 비열등, 위약군 대비는 유의하게 높았음.

	FAE(Fumaderm®)	DMF(신청품)	Placebo
PASI 75	40.3%	37.5%	15.3%
	P<0.001;99.24%CI -14.0 to 8.4		-
	-	P<0.001;99.24%CI 10.7 to 33.7	

- [2차 지표] 그 외 유효성 평가지표로서 16주 후 건선 체표면적(BSA) 감소율과 PASI 50과 PASI90 달성률에서 신청품군이 위약군보다 유의하게 높았음.

	FAE(Fumaderm®)	Placebo	DMF(신청품)
BSA	-11.3%	-4.9%	-13.2%
	P<0.001;95%CI -8.10 to -4.01		-
	-	P<0.001;95%CI -8.96 to -4.82	

	FAE(Fumaderm®)	Placebo	DMF(신청품)
PASI50	61.9%	29.0%	53.6%
	-	P<0.001;95%CI 14.7 to 34.4	
PASI90	22.3%	4.6%	18.4%
	-	P<0.001;95%CI 7.9 to 19.6	

11) Mrowietz U et al, Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm® and placebo-controlled trial (BRIDGE) Br J Dermatol 2017;176:615-623.

12) PASI(Psoriasis Area and Severity Index) 점수 10점 초과, BSA(체표면적) 10% 초과, PGA(Physician Global Assessment(0 = clear, 1 = almost clear, 2 = mild, 3 = moderate, 4 = severe)) 3 이상. 모든 사전 치료 환자들은 washout period를 가졌음(topical은 2주, 기존 전신치료 및 광치료는 1달, 생물학적 치료제는 3달간).

13) PASI 75(Psoriasis Area and Severity Index) : 판상건선에서 병변의 중증도를 평가하기 위한 체계로 Baseline PASI 대비 75% 이상의 개선을 보인 환자의 분율

○ **[체계적 문헌고찰]**[14] 중등도~중증의 성인 건선 환자[15]를 대상으로 acitretin, cyclosporine, methotrexate, FAE로 3개월 이상 지속적으로 치료한 임상연구문헌 중 8개 논문(총 환자 4,624명)의 데이터를 평가 분석한 결과,

- 신청품이 포함된 FAE의 평균치료기간(35.6개월)은 기존 1차 치료제인 MTX (22.3개월) 대비 유의하게 길었음.
- 12개월 후 PASI 75 달성률은 FAE(76%), MTX(59%) 이었음.

(5) 학회의견

○ 관련 학회의견[16]으로 신청품은 기존 경구 투여 전신작용제들과 차별화된 작용기전을 가지는 약제로 acitretin, methotrexate, cyclosporine과 동일한 수준에서 고려될 수 있음. 또한 신청품은 다른 전신치료제와 작용기전이 다르고 부작용의 양상이 다르므로 회전요법의 한 치료법으로 충분히 고려될 수 있음.

(6) 진료상 필수 여부 : 해당 없음

(7) 급여기준 검토결과

구 분	세부인정기준 및 방법
[142] Dimethyl fumarate 경구제(품명: 스킬라렌스장용정)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - ○ 전신치료제(Methotrexate 또는 Cyclosporine)에 부작용이 예상되거나 부작용이 발생하여 치료를 지속할 수 없는 경우 성인 판상 건선에 투여 시

14) KJ Mason et al, Persistance and effectiveness of nonbiologic systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis in adults: a systematic review, Br J Dermatol (2019) 181, 256-264.

15) 2007.1.1.~2017.11.1.기간 동안 18세 이상 환자를 대상으로 각 연구마다 100명 이상 참여

16) 학회의견(대한피부과학회([redacted]))

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7 4개국(독일, 스위스, 영국, 이탈리아)의 약가집에 수재되어 있음.