엔스프링프리필드시린지주(사트랄리주맙)((주)한국로슈)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1프리필드시린지(1밀리리터) 중 satralizumab 120mg
제형 및 성상	무색내지 연한 노란색의 투명한 용액이 주사침이 부착된 무색투명한 프리필드시린지에 든 주사제
효능·효과	항아쿠아포린-4(AQP4) 항체 양성인 성인 시신경척수염 범주질환의 치료
용법·용량	- 부하용량: 투여 개시를 포함하여 처음 3번(제0주, 제2주, 제4주)은 2주 간격으로 120 mg을 피하투여한다. - 유지용량: 4주 간격 120 mg을 피하투여한다. 이 약은 단독 또는 면역억제제(경구 코르티코스테로이드, 아자치오프린 혹은 마이코페놀레이트 모페틸)와 병용 투여할 수 있다. (이하 생략)
의약품 분류	119(기타의 중추신경용약) / 전문·희귀의약품
품목허가일	2021년 4월 25일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성[1)2)3)4)5)6)]

○ 시신경척수염 범주질환(Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)은 중추신경계 자가면역염증질환으로 뇌, 시신경, 척수를 주로 침범하며 데빅병이라고도 알려져 있음 과거에는 다발성경화증의 한 종류로 여겨졌으나, 2004년도에 시신경척수염 환자의 약 70-80%에서 질병 특이적인 항체, 아쿠아포린-4(aquaporin-4, AQP4) 항체가 새롭게 규명되면서 독립된 질환으로 구분됨

- 아쿠아포린-4는 혈액-뇌 관문을 둘러싸고 있는 별아교세포(astrocyte) 말단에 존재하며 세포막을 통해 수분을 수송하는 통로로 작용하는데 항체가 아쿠아포린-4에 결합하여 면역반응을 유발하면 탈수초화, 축삭의 손상 및 괴사가 발생함

- NMOSD는 10만 명당 0.5-10명의 유병률이 보고되는 매우 드문 질환으로 아시아인을 비롯한 비백인에서 좀 더 많은 빈도를 보임

○ 양측 급성시각신경염과 횡단척수염이 동시에 또는 수주 간격을 두고 발생하는 것을 특징으로 하며 급속한 시력 장애, 근력약화, 보행 장애, 하반신의 지각 운동 장애, 감각저하 등의 증상이 나타남

- 급성 발작동안 시력 손실은 대부분 일시적이나 한 번의 재발(발병)로 양측 눈 실명, 반신불수 등 치명적인 신경손상으로 영구적인 장애를 일으킬 수 있고, 장애가 완전히 회복되지 않고 축적되는 질환임

○ 급성 발작의 치료는 3~5일 동안 정맥으로 methylprednisolone(intravenous methylprednisolone, IVMP)을 투여하고 장기 면역억제 치료로 azathioprine, mycophenolate mofetil(MMF), rituximab 등이 사용되고 있으나 일부 약제는 식약처 허가범위를 초과하여 쓰이고 있음

(2) 약제 특성[7)]

○ 신청품은 세포막에 결합되어 있거나 fluid에 존재하는 IL-6 수용체에 작용하는

---

1) Dean M. Wingerchuk et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85:177-189

2) Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice. Chapter.80 Multiple Sclerosis and Other Inflammatory Demyelinating Diseases of the Central Nervous System (2022)

3) 질병관리청> 희귀질환 헬프라인> 시신경척수염[데빅병]

4) 김수현. 시신경척수염범위질환 치료의 최신 지견. J Korean Neurol Assoc. 2022:40(1):15-21

5) Sven Jarius et al. Neuromyelitis optica. Nature Reviews Disease Primers. 2020

6) 대한신경학회(,), 대한신경학회(,)

7) 신청품의 식약처 허가사항 > 14. 전문가를 위한 정보

단일클론항체로서 IL-6 하위 신호 전달을 차단하여 중추신경계의 별아교세포(astrocyte)에 주로 발현되는 수분 채널인 아쿠아포린-4에 대한 병적인 자가항체 생산 등의 IL-6 기능을 감소시킴[8)]

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[9)10)11)]에 수재되어 있으며, 임상진료지침[12)13)14)]에서 질환의 병리에 작용하는 표적 치료제로 신청품과 Eculizumab, Inebilizumab을 같이 소개하며 기존 면역억제제 치료에 반응이 없을 때 단독 및 면역억제제와 병용으로 사용하는 것을 권고함

(4) 임상시험 결과

○ **[SAkuraSky(병용요법), 위약대조 3상]**[15)] AQP4 항체 양성/음성인 NMOSD 환자(12-74세)로 screening 이전 지난 2년간 적어도 2번의 재발이 있으면서(지난 1년간 1번의 재발 포함) EDSS score[16)]가 6.5점 이하인 경우를 대상으로 신청품군(satralizumab + 면역억제제[17)], 41명)과 대조군(위약 + 면역억제제, 42명)에 대한 유효성 및 안전성을 비교한 무작위 이중맹검 위약대조 3상 연구를 진행함[18)]

- 일차평가지표는 첫번째 재발[19)](시간-사건분석)로 신청품군에서 41명 중 8명의 환자(20%)에서 재발이 나타났으며, 대조군에서 42명 중 18명의 환자(43%)에서 재발이 나타나(HR 0.38, 95% CI 0.16-0.88; p=0.02) 대조군 대비 유의하게 재발을 감소시킴
  - 신청품군 41명 중 92% 환자에서 48주 및 96주까지 재발이 나타나지 않

8) 류마티스 관절염에 급여등재된 tocilizumab과 작용 기전은 유사함
9) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14e(2023)> Chapter 39. Immunosuppressants, Immunomodulation, and Tolerance
10) Current Medical Diagnosis & Treatment, 61e(2023) > 24-20: Neutomyelitis Optica
11) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e(2022) > Chapter 445. Neutomyelitis Optica
12) 시신경척수염 범주질환 환자를 위한 안내 책자. 한국다발성경화증협회(대한신경면역학회) (2023)
13) Friedemann Paul et al, International Delphi Consensus on the Managementof AQP4-IgG+ NMOSD Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2023;10:e200124.
14) Edgar Carnero Contentti et al Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice. Multiple Sclerosis and Related Disorders (2020)
15) Yamamura et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med 2019;381:2114-24.
16) EDSS: Expanded Disability Status Scale로 원래 다발성 경화증 환자에 사용하기 위해 개발된 평가 도구로, 점수는 0-10단계로 구성되어 있으며, 세부 척도인 감각, 소뇌 등 8개 기관의 기능에 근거하여 점수를 책정함 EDSS에서 1.0-4.5단계는 보행기능이 거의 완전한 그룹을 의미하며, 5.0~9.5단계에서는 보행기능이 단계적으로 저하됨을 의미함
17) azathioprine (1일 최대 3mg/kg 체중), mycophenolate mofetil (1일 최대 3000mg), or oral glucocorticoids (1일 최대 15mg prednisolone 또는 이와 동등한 스테로이드)
18) 각 군에서 26번의 재발이 발생하면 이중맹검을 중지하고 open label extension으로 진행됨
19) protocol defined relapse: EDSS 점수 적어도 1점 이상 증가(기저값이 0을 초과할 경우), EDSS 점수 적어도 2점 이상 증가(기저값이 0일 경우) 등

았고 대조군 42명 중 60%의 환자에서 48주까지 재발이 나타나지 않았으며, 53% 환자에서 96주까지 재발이 나타나지 않음

- AQP4 항체 양성군만 분석했을 때 신청품군에서 27명 중 3명의 환자(11%)에서 재발이 나타났으며, 대조군에서 28명 중 12명의 환자(43%)에서 재발이 나타남(HR 0.21, 95% CI 0.06-0.75; p=0.0086)

- 이차평가지표는 AQP4 항체 양성/음성의 기저 대비 24주째 VAS 통증 점수[20] 변화, FACIT-F(피로) 점수[21] 변화 등이며 그 결과 24주째 VAS 통증 점수 변화의 두군간 차이는 4.08(95% CI −8.44~16.61; p=0.52)이고 기저 대비 24주째 FACIT-F 점수 평균 변화의 두군간 차이는 -3.10(95% CI -8.38~2.18)으로 통계적으로 유의하지 않음

- 치료 관련 심각한 이상사례는 신청품군에서 17%, 대조군에서 21%에서 발생하였고 부비동염, 상기도감염 등이 발생함

○ **[SAkuraStar(단독요법), 위약대조 3상]**[22] AQP4 항체 양성/음성인 성인 NMOSD 환자(18-74세)로 screening 이전 지난 12개월 이내에 재발이 있었으며, EDSS score가 6.5점 이하인 경우를 대상으로 신청품 단독요법(63명)과 위약 대조군(32명)에 대한 유효성 및 안전성을 비교한 다기관, 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 3상 연구를 진행함[23]

- 이중맹검 기간 중 신청품군에서 63명 중 19명의 환자(30%)에서 재발[24]이 나타났으며, 위약대조군에서 32명 중 16명의 환자(50%)에서 재발이 나타나(HR 0.45, 95% CI 0.23-0.89; p=0.018) 대조군 대비 유의하게 재발을 감소시킴

  - AQP4 항체 양성군만 분석한 결과, 신청품군에서 41명 중 9명의 환자(22%)에서 재발이 나타났으며, 위약대조군에서 23명 중 13명의 환자(57%)에서 재발이 나타남(HR 0.26, 95% CI 0.11-0.63; p=0.0014)

- 주요 이차 유효성 평가인 AQP4 항체 양성/음성의 기저대비 24주째 VAS 통증 점수 변화의 두군간 차이는 3.21(95% CI -0.59~11.52, p=0.44), 기저대비 24주째 FACIT-F 평균 점수 변화의 두군간 차이는 2.11(95% CI -1.01~5.22)로 통계적으로 유의하지 않음

---

20) visual-analogue scale pain score: 환자가 통증을 평가하는 주관적인 측정법으로 0에서 100까지의 값을 가지며 숫자가 높을수록 더 심한 통증을 의미함

21) Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) scale: 만성,생존을 위협하는 질환에서 환자의 피곤과 쇠약감을 측정하는 13가지 질문들로 환자는 각 질문당 0-4까지의 점수를 부여해서 총 점수는 0-52점으로 높은 점수는 덜한 피곤감과 더 좋은 기능을 의미함

22) Traboulsee et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol. 2020;19:402-12

23) 환자가 재발 시 open label extension 단계로 들어감

24) protocol defined relapse: EDSS 점수 적어도 1점 이상 증가(기저값이 0을 초과할 경우), EDSS 점수 적어도 2점 이상 증가(기저값이 0일 경우) 등

- 치료 관련 grade 3 이상의 이상사례는 신청품군에서 27%, 대조군에서 6%에서 발생하였고 요로감염, 상기도감염 등이 발생함

○ **[SAkuraSky + SAkuraStar, 장기 관찰]**[25] 신청품 임상연구(SAkuraSky, SAkuraStar)에 참여한 환자 중 AQP4 항체 양성군의 연장된 연구 결과[26],

- 첫번째 재발(iPDR[27])까지의 시간은 192주째, 신청품 단독요법 환자(62명) 중 73%(95% CI 59-83%)에서 재발이 나타나지 않았으며, 신청품 병용요법 환자(49명) 중 71%(95% CI 55-83%)에서 재발이 나타나지 않았음.
- 중증 iPDR[28]까지의 시간은 192주째, 신청품 단독요법 환자(62명) 중 중증 재발이 나타나지 않은 환자는 90%(95% CI 78-95%)에 해당하며, 신청품 병용요법 환자(49명) 중 심각한 재발이 나타나지 않은 환자는 91%(75-97%)에 해당함
- 지속적인 EDSS 악화는 192주째, 신청품 단독요법 환자(62명) 중 지속적인 EDSS 악화가 나타나지 않은 확률은 86%(95% CI 73-93%)이었으며, 신청품 병용요법 환자(49명) 중 지속적인 EDSS 악화가 나타나지 않은 확률은 90%(75-96%)이었음
- 연간 재발률(annualized iPDR rate; ARR) 관련하여 192주째, 신청품 단독요법 환자(62명) 중 보정 ARR은 0.08(95% CI 0.05-0.13)로 나타났으며, 신청품 병용요법 환자(49명) 중 보정 ARR은 0.12(95% CI 0.08-0.18)로 나타남

(5) 학회의견[29]

○ 관련 학회에서는 신청품은 기존 면역억제제, Rituximab 등과 차별화되는 인터루킨-6(Interleukin-6)를 표적하는 기전으로 작용하여 기존 치료제와 다른 치료제에 반응하지 않는 환자들에게도 효과를 기대해 볼 수 있고, 기존 면역억제제와의 병용요법, 단독요법이 각각의 연구로 설계되어 충분한 환자를 대상으로 임상적 유용성이 확인되었으며, 해당 질환은 한 번의 재발만으로도 환자의 독립적인 일상 생활에 중대한 결과(양안 실명, 하반신 심한 마비로 인한 독립생활 어려움 등)를 초래할 수 있으며 진행 시 생존을 위협하고 환자의 삶의 질에 회복 불가능한 결과를 미치는 중증 질환이라고 언급함

---

25) Kleiter et al. Long-term Efficacy of Satralizumab in AQP4-IgG-Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From SAkuraSky and SAkuraStar. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2023;10:e200071.

26) 해당 연구는 평가 지표를 별도로 설정하지 않음

27) iPDR: investigator-reported PDR(protocol-defined relapse)

28) 중증 iPDR: EDSS score 2점 이상 증가

29) 대한신경면역학회(,), 대한신경학회(,)

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “항아쿠아포린-4(AQP4) 항체 양성인 성인 시신경척수염 범주질환의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 사용할 수 있는 약제가 고시되어 있어 대체가능성 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준소위원회, 2023년 6월 16일, 7월 21일

☞ 급여기준(안)

구 분	세부인정기준 및 방법
[119] Satralizumab 주사제 (품명: 엔스프링프리필드 시린지주)	1. 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 투여대상 항아쿠아포린-4(AQP-4) 항체 양성인 만 18세 이상의 성인 시신경척수염 범주질환 환자로 다음의 조건을 모두 만족하는 경우 - 다 음 - 1) 최근 2년 이내 적어도 2번(최근 1년 이내 1번 포함)의 증상 재발이 있는 경우로서, Rituximab 주사제의 급여기준에 적합하여 3개월 이상 해당 약제를 투여하였음에도 증상 재발이 있거나 부작용으로 투여를 지속할 수 없는 경우 2) Satralizumab 투여 시점에 확장 장애 상태 척도 (Extended Disability Status Scale, EDSS) 점수 ≤ 6.5인 경우 나. 평가방법: 치료 시작 후 매 6개월마다 다음을 모니터링하여 투여유지 여부를 평가함 - 다 음 - 1) 최초 투약시점으로부터 매 4주마다 신경학적 기능검사 확인 2) 최초 투약시점으로부터 매 6개월마다 EDSS 확인 다. 중단 기준 (아래의 어느 하나에 해당하는 경우)

구 분	세부인정기준 및 방법
	1) 3개월 이상 투여 이후 재발한 경우 2) 치료제의 부작용으로 치료편익 대비 위험성이 큰 경우 3) EDSS ≥ 8 인 경우 4) 치료 효과를 평가하기 위한 6개월 간격 모니터링 자료를 제출하지 않은 경우 ※ 재발: 새로 발병한 신경학적인 증상 또는 기존 신경학적인 증상의 악화가 24시간 유지되는 경우 (신경학적인 검사를 통해 확인한 객관적 변화로서 임상적 확인 또는 MRI 결과) ※ 신경학적인 증상 1. 시신경염 2. 급성척수염 3. 설명되지 않는 딸꾹질이나 구역과 구토 4. 급성 뇌간 증후군 5. 증상성 기면증이나 급성 간뇌증후군에서 NMOSD 특징 뇌 MRI 병변이 동반 6. 증상성 뇌증후군에서 NMOSD 특징적 뇌 또는 척수 MRI 병변이 동반 라. 동 약제는 관련 진료과(신경과, 안과) 전문의가 처방하여야 함. 2. 동 약제의 허가사항 중 '사용상 주의사항(경고 등)'을 참고하여 투여하여야 하며, 최초 투여 시 투여 대상 및 지속투여 시 반응 평가에 대한 객관적 자료(신경학적 기능검사 결과지, EDSS 점수, 진료기록부 등)를 반드시 제출하여야 함.

(8) 제외국 등재 현황

○ A8 국가 중 7개국(미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 일본, 캐나다) 약가집에 수재되어 있음

○ 제외국 평가 결과

- CADTH (2021년 3월): 조건부 권고

  ▪ 신청품은 제시된 가격에서는 비용효과성을 만족하지 않으므로 약가 인하를 통한 비용효과성 개선을 조건으로 항아쿠아포린 항체 양성 시 신경척수염 범주 질환에 권고함

  ✓ 지난 12개월간 다른 예방요법의 치료에도 불구하고 1번 이상 재발을

경험한 경우 또는 다른 예방요법에 불내성인 경우를 대상으로 하며 발작의 재발 시 치료 목적으로 신청품이 사용될 수는 없음

✓ 비용효과성 평가로 제시한 비용효용분석은 신청품 단독군과 면역억제제 단독군의 비교가 아닌 신청품 단독군과 치료받지 않는 군, 신청품과 면역억제제 병용군과 면역억제제 단독군을 비교하였고 각각의 ICER가 비용효과성 판단의 역치값보다 높으므로 80-89%의 추가 약가 인하가 필요함

해당 질환의 다른 약제의 치료 비용은 캐나다 약가로 솔리리스주 701,168달러, 리툭시맙 10,173달러, 악템라 184,262달러 아자치오프린 246-369달러, 마이코페놀레이트 모페틸 541-6,805달러임

※ PBAC, SMC 평가결과는 확인되지 않으며, NICE는 평가 중지된 것으로 확인됨