약제 요양 급여의 적정성 평가 결과

Golimumab 50mg

(심퍼니프리필드시린지주50밀리그램, (주)한국얀센)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 무색투명한 유리용기에 무색~담황색 액이 충진 되어 있는 주사침이 부착된 프리필드시린지

☐ **효능 효과**

○ 류마티스관절염

이 약은 메토트렉세이트와 병용하여 다음과 같은 적응증에 투여한다.

1) 메토트렉세이트를 포함한 질환완화약제(DMARD) 치료에 불충분한 반응을 보인 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 류마티스관절염의 치료
2) 기존에 메토트렉세이트로 치료받은 적이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 류마티스관절염의 치료

○ 건선성관절염

이 약은 단독 또는 메토트렉세이트와 병용하여 다음과 같은 적응증에 투여한다.

1) 기존에 질환완화약제(DMARD) 치료에 불충분한 반응을 보인 성인 환자에서 활성 건선성관절염의 치료

○ 강직성 척추염

이 약은 다음과 같은 적응증에 투여한다.

1) 보편적인 치료에 불충분한 반응을 보인 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 강직성 척추염의 치료

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의일**

2012년 제14차 약제급여평가위원회 : 2012년 12월 20일

- 중앙심사평가조정위원회 : 2012년 12월 10일

※ 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

□ 최종결과

○ 제약사가 [redacted]원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2012년 제14차 약제급여평가위원회평가결과: 비급여

○ 신청품은 “류마티스관절염(메토트렉세이트와 병용하여 메토트렉세이트를 포함한 질환완화약제(DMARD) 치료에 불충분한 반응을 보인 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 류마티스관절염의 치료,기존에 메토트렉세이트로 치료받은 적이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 류마티스관절염의 치료), 건선성관절염(단독 또는 메토트렉세이트와 병용하여 기존에 질환완화약제(DMARD) 치료에 불충분한 반응을 보인 성인 환자에서 활성 건선성관절염의 치료), 강직성 척추염(보편적인 치료에 불충분한 반응을 보인 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 강직성 척추염의 치료)”에 허가받은 생물학적 제제로, 대체약제 간 효과의 차이가 있다고 보기 어렵고, 소요비용이 고가로 비용효과성이 불분명하여 비급여함.

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액([redacted]원/50mg/1회 투여 기준) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.

§ 참고사항

- 신청품의 허가사항은 월 1회 투여이나 임상시험 프로토콜에서는 4주마다 투약하였고, 대체약제와의 효과비교에서도 이를 참조하였으며, 제외국 평가(PBAC, CADTH)에서도 4주 투여 기준 약가를 고려하였음.

- 4주 투여 기준 대체약제 가중평균가로 환산된 금액: [redacted]원/50mg

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인 류마티스 관절염(Rheumatoid Arthritis), 강직성 척추염(Ankylosing Spondylitis), 건선성 관절염(Psoriatic Arthritis)”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 동일기전의 Anti-TNF제제 etanercept, adalimumab, infliximab 이 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 Human TNF의 humanized IgG1κ monoclonal antibody로 유전적으로 변형된 쥐에 사람 TNF를 immunization하여 만들어진 생물학적 제제임.[1)]

- 류마티스 관절염(RA), 강직성 척추염(AS), 건성성 관절염(PsA)에 월 1회 피하주사 허가받아, 기존 대체약제인 infliximab(정맥주사), etanercept(1주 2회 또는 1주 1회), adalimumab(2주 1회)에 비하여 투여 횟수가 감소함.[2)]

- 류마티스 관절염[3)4)]에서 Anti-TNF제제들은 MTX나 DMARD에 효과가 불충분한 경우에 MTX를 병용하여 쓰도록 되어 있고, Anti-TNF에 효과가 불충분하거나 부작용이 발생한 경우 다른 Anti-TNF 또는 non-TNF 제제로 변경하도록 권장하고 있으며, 강직성 척추염[5)]과 건선성 관절염[6)]에서는 Anti-TNF제제들의 효과 차이에 대한 근거가 없거나 효과가 유사하며, non-TNF제제의 사용은 근거가 불충분함.

- 생물학적제제의 안전성에 대한 SR[7)]에서 간접비교한 결과 신청품, etanercept, adalimumab, infliximab간의 심각한 부작용, 중증의 감염, 전체 부작용에서 유의한 차이가 없었으나, infliximab의 경우 부작용으로 인한 탈락율이 유의하게 높았음.

<류마티스 관절염>

- 활동성 RA 환자중 1)MTX에 불충분한 반응을 보인 환자, 2)Anti-TNF에 불충분한 반응을 보인 환자를 대상으로 24주 이상 실험군(생물학적 제제+MTX 또는 DMARD), 대조군(placebo+MTX 또는 DMARD)을 투여한 RCT 논문의 SR에서[8)] 효과지표(ACR[9)]50 반응률)에 대한 간접비교 결과,

  MTX에 불충분한 반응을 보인 환자군

  ▪ 기존 Anti-TNF(infliximab, adalimumab, etanercept)와 새로운 Anti-TNF 제제 신청품 golimumab(p=0.08), certolizumab(p=0.33)의 24주에서 ACR 50 반응률을 비교시 유의한 차이가 없었음.

  Anti-TNF에 불충분한 반응을 보인 환자군

  ▪ 신청품과 rituximab, toxilizumab, abatacept 간에 24주의 ACR50에서 유의한 차이가 없었음

- 50명 이상의 MTX 또는 합성 DMARD에 불충분한 반응을 보인 활동성 RA환자를 대상으로 6개월 이상 연구된 생물학적제제의 RCT논문[실험군(생물학적제제+ MTX 또는 DMARD)와 대조군(placebo+MTX 또는 DMARD)]들의 SR[10)]에서 효과지표로 6개월 ACR20 반응률을 비교한 결과

  ▪ 신청품 golimumab과 adalimumab, etanercept, infliximab는 대조군 대비 6개월 ACR20 반응률의 risk ratio가 각각 2.14(95%CI 1.59-2.89), 2.35(95%CI 1.52-3.65), 2.67(95%CI 1.44-4.94), 1.88(95%CI 1.01-3.51)임

- 성인 RA 환자를 대상으로 실험군(golimumab 단독 또는 DMARD나 생물학적제제 병용)과 대조군(placebo 단독 또는 DMARD나 생물학적제제 병용)에 해당하는 RCT 또는 quasi-RCT를 SR[11)]한 결과,

  ▪ golimumab 50mg+MTX군이 MTX군에 비하여 14-24주에서 효과지표인 ACR 50

반응률이 유의하게 높았고(RR=2.6; 95%CI 1.3-4.9, p=0.005), 안전성 지표인 부작용 발생, 심각한 부작용 발생, 부작용 때문에 투여중단의 경우 유의한 차이가 없었음. 다만, 모든 탈락율은 golimumab 50mg+MTX군이 MTX군에 비하여 유의하게 낮았음(RR=0.5; 95%CI 0.3-0.8, p=0.005)

- 유효성 및 안전성에 대한 위약대조 RCT 4편[12)13)14)15)]의 문헌을 분석한 결과, MTX에 불충분한 반응을 보인 환자나 Anti-TNF에 불충분한 반응을 보인 환자에서 신청품 50mg, 100mg은 위약대비 1차 효과지표인 14 및 24주의 ACR20에서 유의한 차이를 보였으며, 안전성은 유사하였음. 다만 golimumab 50mg군과 golimumab 100mg군간에 유사한 효과를 보였으며, 부작용 발생률은 비슷하거나 100mg군이 높았음. 또한, MTX 치료 경험이 없는 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서는 golimumab 50mg+MTX군은 MTX군에 비하여 ACR50에서 유의한 차이를 보였으나, golimumam 100mg+MTX군은 유의한 차이를 보이지 못함.

<강직성 척추염>

- MTX에 불충분한 반응을 보인 활동성 AS 환자들 대상으로 수행된 RCT 문헌들의 간접비교 자료(제약사 제출자료)를 분석한 결과, 10~16주의 효과지표 ASAS[16)]20에서 etanercept, adalimumab, infliximab 대비 신청품의 OR은 [redacted]; 95%CI [redacted], [redacted]; 95%CI [redacted], [redacted]: 95%CI [redacted]임.

- MTX에 불충분한 반응을 보인 환자대상 RCT[17)]에서 golimumab 50mg, 100mg 투여군은 대조군에 비하여 효과지표 ASAS20에서 유의한 차이를 보였고, 부작용은 유사하였으나, golimumab 50mg군에 비하여 100mg군은 효과는 유사하였으나, 상대적으로 부작용은 높았음.

<건선성 관절염>

- PsA환자 대상 생물학적제제를 실험군으로 채택한 RCT 문헌들의 SR[18)]에서 12~16주의 효과지표를 비교한 결과,
  - 12~14주 PsARC[19)]의 위약군 대비 RR은 신청품, 전체 Anti-TNF 제제 각각 3.42(95%CI. 2.36-4.91), 2.73(95%CI 2.36-3.15)이었음.
  - 12~16주 ACR20의 위약군 대비 RR은 신청품, 전체 Anti-TNF 제제 각각 5.42(95%CI. 2.96-9.91), 4.39(95%CI 3.53-5.46)이었음.
  - 12~16주 PASI[20)]50의 위약군 대비 RR은 신청품, 전체 Anti-TNF 제제 각각 7.15(95%CI. 3.51-14.54), 6.89(95%CI 4.64-10.23)이었음.
  - 손톱질환에서 신청품만이 RCT자료가 있고, 14주, 24주에 모두 Nail Psoriasis Severity Index에서 유의미한 효과가 있었으며, adalimumab은 관찰연구에서 손톱질환 개선이 보고되었음.

- PsA환자 대상 RCT[21)]에서 golimumab 50mg군과 100mg군은 위약대비 효과지표 ACR20, PsARC, PASI75, NAPSI에서 유의한 차이를 보였으나, 50mg군에 비하여

100mg군은 효과가 유사하거나 낮았음.

○ 비용 효과성

- RA, AS, PsA에 사용되는 생물학적제제들을 간접비교한 SR[22)23)24)25)] 및 제약사 간접비교 제출자료에서 효과지표 및 부작용에서 신청품, etanercept, adalimumab, infliximab간 유의한 차이가 없거나 유사하였고, 현행 진료가이드라인, 제외국평가에서도 Anti-TNF제제들을 임상적으로 동등한 위치로 평가하였으며, 급여기준도 유사하게 설정된바, etanercept, adalimumab, infliximab를 대체약제로 선정함

- 신청품의 연간총소요비용[redacted]원), 대체약제의 가중 연간총소요비용([redacted]원)

  ▪ 대체약제 가중평균가로 환산된 금액: [redacted]원/50mg

※ 다만, 신청품은 월 1회 투여하는 것으로 식약청 허가 받았으나, 임상시험 프로토콜은 4주마다 투여하였고, 이에 따라 유지 1년 기준 12회 또는 13회 투여로 1회 분량의 차이가 발생함

- 대체약제와의 효과 등 비교문헌(SR 등)은 임상시험 기준인 4주 1회 투여를 토대로 이루어 졌고, 제외국에서도(PBAC, CADTH) 임상시험시 용법을 고려하여 평가한바 있음.
- 4주 투여 기준 대체약제 가중평균가로 환산된 금액: [redacted]원/50mg

- 신청품은 RA, AS, PsA 관련, SR 또는 간접비교결과 대체약제와 효과 및 안전성에서 유의한 차이가 없거나 유사하나, 월 1회 투여로 대체약제(infliximab-정맥투여, etanercept-피하주사 1주 1회, adalimumab-피하주사 2주 1회)에 비하여 투여의 편의성 증대로 임상적 유용성 개선된바 경제성평가 대상에 해당함.

○ 재정 영향 검토[26)27)]

1) 신청약가 기준

- 신청품의 대상환자수[28)]는 [redacted]명이고, 제약사 제출 예상사용량[29)]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액[30)]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고[31)], 대체약제의 대체로 재정소요금액[32)]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원 증가될 것으로 예상됨[33)34)]

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상사용량[35)]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 1차

년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고[36)37)], 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원 절감될 것으로 예상됨[38)39)]

○ 제외국 등재현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 독일, 이태리, 스위스, 영국에 등재되어있음.

Reference

1) Firestein: Kelley's Textbook of Rheumatology, 9th ed. Chapter 71: Treatment of Rheumatoid Arthritis
2) KFDA 허가사항
3) Singh JA et al 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis : Arthritis Care & Research Vo.64, No5, May 2012
4) Smolen JS et al EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs.: Ann Rheum Dis 2010;69:964-975
5) J Braun, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2011 Jun;70(6):896-904
6) L Gossec et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Ann Rheum Dis 2012;71:4-12
7) Singh JA, et al. Adeverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview(Review). The Cochrane Library 2011, issue 5
8) Salliot C et al Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis : Ann Rheum Dis 2011;70:266-271
9) American College of Rheumatology response criteria
10) Nam et al Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA Ann Rheum Dis 2010;69:976－986.
11) Singh JA et al. Golimumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD008341. Review.
12) Keystone et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor a given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study Ann Rheum Dis 2009;68:789 - 796
13) Tanaka et al Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study Ann Rheum Dis 2012;71:817 - 824
14) Smolen et al Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial Lancet 2009; 374: 210 - 21
15) Emery et al. Golimumab, a Human Anti - Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody, Injected Subcutaneously Every Four Weeks in Methotrexate-Naive Patients With Active Rheumatoid Arthritis ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 60, No. 8, August 2009, pp 2272 - 2283
16) Assessment in ankylosing spondylitis improvement criteria
17) Inman et al Efficacy and Safety of Golimumab in Patients With Ankylosing Spondylitis ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 58, No. 11, November 2008, pp 3402 - 3412
18) Ash Z et al A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2012 Mar;71(3):319-26
19) Psoriatic Arthritis Response Criteria
20) Psoriasis area and severity index
21) Kavanaugh et al Golimumab, a New Human Tumor Necrosis Factor Antibody, Administered Every Four Weeks as a Subcutaneous Injection in Psoriatic Arthritis ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 60, No. 4, April 2009, pp 976 - 986
22) Singh JA, et al. Adeverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane

overview(Review). The Cochrane Library 2011, issue 5
23) Nam et al Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA Ann Rheum Dis 2010;69:976－986.
24) Salliot C et al Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis : Ann Rheum Dis 2011;70:266-271
25) Ash Z et al A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2012 Mar;71(3):319-26
26) '동 재정소요금액은 '동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)'
27) 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 건선성 관절염 관련 재정 영향의 총합임.
28) 2011년 ■(혈청검사 양성인 류마티스 관절염), ■(기타 류마티스 관절염), ■(강직성 척추염), ■(건선성 및 장병증 관절병증)상병으로 TNF-α inhibitor 약제를 청구한 환자수(각각 ■명, ■명, ■명)
29) 제약사제출 예상사용량

류마티스 관절염 (1차년도: ■관, 2차년도 ■관, 3차년도 ■관)

강직성 척추염 (1차년도: ■관, 2차년도 ■관, 3차년도 ■관)

건선성 관절염 (1차년도: ■관, 2차년도 ■관, 3차년도 ■관)

30) 절대재정 소요금액 = 상병별 {제약사 제시 년도별 예상사용량 × 신청약가}의 합
31) 1차년도 RA ■원, AS ■원, PsA ■원 3차년도 RA ■원, AS ■원, PsA ■원
32) 재정증감액 = 상병별 {(신청약제의 투약비용 - 대체약제의 투약비용) × 제약사 제시 예상사용량}의 합
33) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.
34) 1차년도 RA 약 ■원, AS 약 ■원, PsA 약 ■원 3차년도 RA 약 ■원, AS 약 ■원, PsA 약 ■원
35) 제약사제출 예상사용량

류마티스 관절염 (1차년도: ■관, 2차년도 ■관, 3차년도 ■관)

강직성 척추염 (1차년도: ■관, 2차년도 ■관, 3차년도 ■관)

건선성 관절염 (1차년도: ■관, 2차년도 ■관, 3차년도 ■관)

36) 절대재정 소요금액 = 상병별 {제약사 제시 년도별 예상사용량 × 대체약제의 투약비용}의 합
37) 1차년도 RA 약 ■원, AS 약 ■원, PsA 약 ■원 3차년도 RA 약 ■원, AS 약 ■원, PsA 약 ■원
38) 재정증감액 = 상병별 {(최종 가중평균가 적용시의 투약비용 - 대체약제의 투약비용) × 제약사 제시 예상사용량}의 합
39) 1차년도 RA 약 ■원, AS 약 ■원, PsA 약 ■원 3차년도 RA 약 ■원, AS 약 ■원, PsA 약 ■원