

# 소틱투정6밀리그램(듀크라바시티닙)((유)한국비엠에스제약)

## 가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 deucravacitinib 6mg
제형 및 성상	한 면에 두 줄로 BMS 895 6mg이 인쇄된, 양면이 불록한 원형의 분홍색 필름코팅정
효능·효과	광선치료 또는 전신치료 대상 성인 환자의 중등도-중증 판상 건선의 치료
용법·용량	<ol style="list-style-type: none"> <li>권장 용량 이 약의 권장 용량은 음식물 섭취와 상관없이 이 약 6 mg을 1일 1회 경구 투여하는 것이다.</li> <li>신장장애 환자 경증, 중등도 또는 중증의 신장장애 환자 또는 투석 중인 말기 신장 질환 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.</li> <li>간장애 환자 경증(Child Pugh A) 또는 중등도(Child Pugh B) 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간장애 환자(Child Pugh C)에게 사용하는 것은 권장되지 않는다.</li> </ol>
의약품 분류	142(자격요법제(비특이성면역억제제를 포함)), 전문의약품
품목허가일	2023년 8월 3일

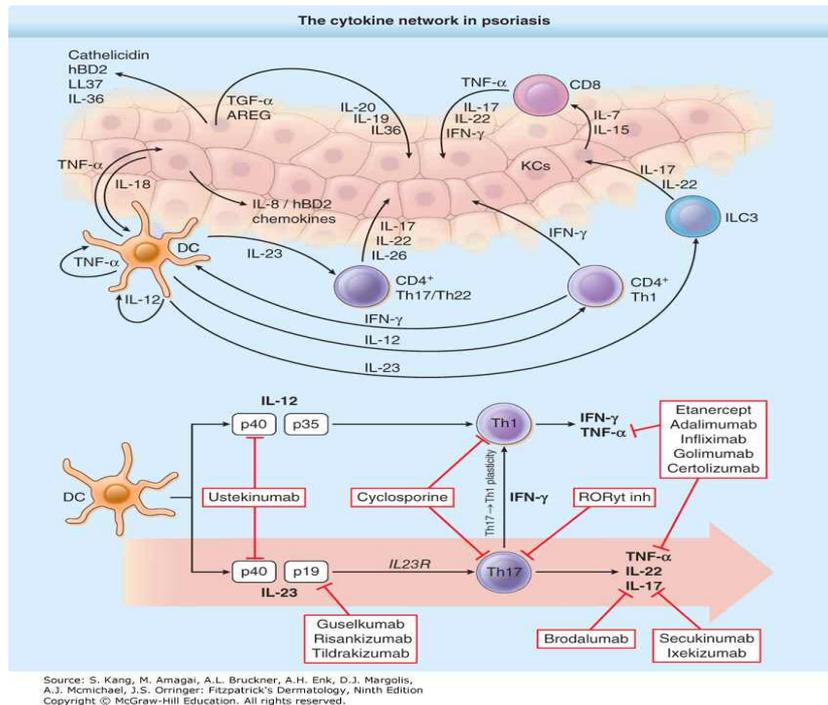
## 나. 주요 내용

### (1) 대상 질환의 특성

#### □ 건선

##### ○ 질환 특성<sup>1)2)3)</sup>

- 건선은 전 세계 인구의 2% 가량이 이환되는 가장 흔한 피부질환 중의 하나로, 표피를 이루는 각질형성세포의 빠르고 과다한 증식이 특징인 면역 질환임. 건선은 만성 염증성 피부질환으로, 건선 환자의 피부는 두껍고 딱딱한 각질인 은백색 인설로 덮여있는, 경계가 뚜렷한 홍반성 구진 및 원형 판이 형성됨.
- 유전요인이 있는 환자가 외상이나 감염과 같은 환경적 자극을 받으면 수지상 세포가 활성화되어 TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-23을 분비하며, 이들은 Th17, Th22 등 다른 면역 세포들을 활성화시킴. 활성화된 T세포는 TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-22 등의 사이토카인이나 케모카인을 분비하여 각질형성세포의 분화이상과 증식, 혈관형성의 증가, 염증세포의 침윤 등을 일으키는 것으로 추정됨.



- 건선은 판상 건선, 물방울 건선, 고름물집 건선, 홍색피부 건선 등 다양한

1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e, 2022. > Ch57. Eczema, Psoriasis, Cutaneous Infections, Acne, and Other Common Skin Disorders  
 2) Dermatology, 4th, 2018. > Ch8. Psoriasis  
 3) 정중영의 피부질환, 정중영 저, 도서출판 엠디월드, 2020, p.513-514

임상형을 포함하고 있는데, 이중 판상 건선(plaque psoriasis)<sup>4)</sup>이 가장 일반적인 형태로 전체 건선의 80~90%를 차지함. 판상 건선은 대개 천천히 발생하고 무통성의 경과를 보이며 자연 완화되는 경우는 매우 드뭄. 판상 건선의 흔한 발병 부위는 팔꿈치, 무릎, 둔부 및 두피이며 침범은 대개 대칭적임.

### ○ 질환 평가<sup>5)</sup>

- 건선의 중증도는 PASI(Psoriasis Area and Severity Index)<sup>6)</sup> 점수 및 피부 면적(Body surface Area; BSA)<sup>7)</sup>에 따라 평가되며, PASI>10 또는 BSA>10%이면서 DLQI<sup>8)</sup>>10 인 경우 중등도-중증 건선으로 정의함.
- 치료제에 대한 반응 평가는 치료 시작시점 대비 PASI가 75% 이상 줄어드는 경우(PASI 75) 치료 성공으로 정의되어 치료를 지속하고, PASI가 50% 미만으로 줄어들었을 경우 치료 실패로 정의되어 치료제 변경 등이 권고됨<sup>9)</sup>.

### ○ 치료<sup>10)11)</sup>

- 건선에 대한 치료는 크게 국소적 치료, 광선치료, 전신치료, 생물학적 제제 치료의 4단계로 분류할 수 있음.
  - 국소치료로는 스테로이드와 비타민 D 유도체 외용제가 있음. 심각한 부작용의 우려가 적으나 다른 치료법에 비해 상대적으로 효과가 낮음.
  - 광선치료는 광화학요법(psoralen+UVA; PUVA), 중파장자외선(Ultraviolet B; UVB) 요법이 있음. 중등증 이상의 건선 환자의 치료에 고려하며, 임신부에도 적용할 수 있는 안전한 치료지만 효과가 나타날 때 까지 수 주 이상의 시간이 필요함.

4) 보통 건선/심상성 건선(psoriasis vulgaris)으로도 알려짐.

5) Nast A et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Nov;34(11):2461-2498.

6) PASI(Psoriasis Area and Severity Index): 판상건선에서 병변의 중증도를 평가하기 위한 체계로, 신체를 머리, 팔, 다리, 몸통의 4부분으로 구분하여 이들 부위의 홍반(redness)과 경화(thickness), 인설(scale)의 정도와 면적을 기준으로 평가하여 0-72점까지의 점수로 산정함.

7) BSA(Body surface Area): 전체 피부 면적 가운데 건선이 차지하는 부위의 비율.

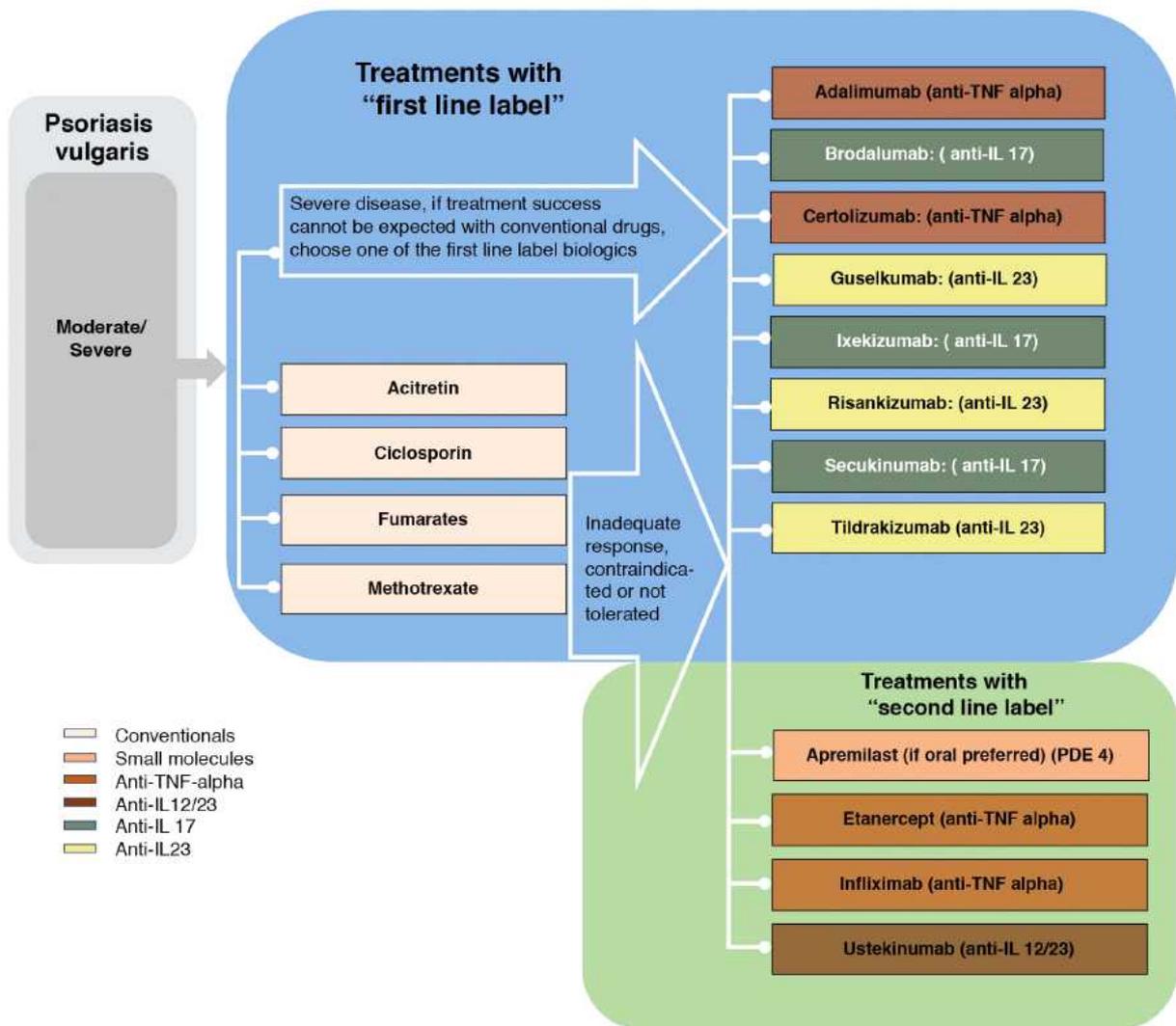
8) DLQI(Dermatology Life Quality Index): 피부질환이 환자의 삶의 질에 미치는 영향을 스스로 평가하게 하는 도구로, 총 10개의 문항으로 구성되어 있으며, 이들 문항들은 질환에 대한 증상과 느낌, 일상생활, 여가 활동, 직업 또는 학교생활, 개인 관계 등에 미치는 영향과 치료와 연관된 항목을 포함하고 있음. 각 문항은 0~3점으로 평가하게 되어 있고, 삶의 질에 미치는 영향이 나쁠수록 점수가 높으며, 총점 기준으로 환자 삶에 영향 없음(0~1점), 적은 영향(2~5점), 중간 영향(6~10점), 매우 큰 영향(11~20점), 극히 큰 영향(21~30점)으로 해석됨.

9) PASI 개선이 50~75% 사이인 경우 DLQI 점수를 고려하여 치료 지속 여부(DLQI 5 미만일 시 치료 지속)를 판단함.

10) NICE Clinical Guideline. Psoriasis: assessment and management(CG153), last updated 2017.

11) Nast A et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Nov;34(11):2461-2498.

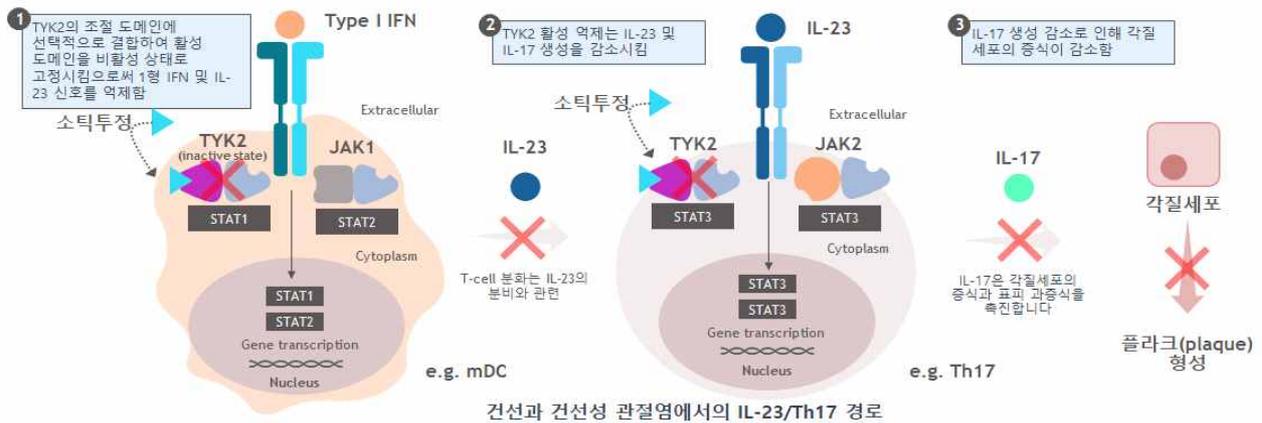
- 전신치료(conventional systemic therapy, 비생물학적 제제)는 methotrexate, acitretin, cyclosporine, fumarate 등이 사용될 수 있음. 광선치료와 마찬가지로 중등증 이상의 건선 치료에 주로 사용됨. 경구로 투약하며 약제에 따라 기형유발, 간기능 또는 신장기능 이상, 고혈압 등의 부작용이 발생할 수 있으므로 주의가 필요함.
- 생물학적 제제로는 TNF- $\alpha$  억제제인 adalimumab, etanercept, infliximab, IL-12/23 억제제인 ustekinumab, IL-17 억제제인 ixekizumab, secukinumab, IL-23 억제제인 guselkumab, risankizumab 등이 사용될 수 있음. 광선치료 및 경구 전신치료제보다 좋은 효과를 보이며, 다른 건선 치료법에 반응이 부족한 환자의 치료에 고려함.



<유럽 EMA 허가 건선 치료제의 종류 및 치료 알고리즘>

## (2) 약제 특성<sup>12)13)14)</sup>

- 신청품은 “광선치료 또는 전신치료 대상 성인 환자의 중등도-중증 판상 건선의 치료”에 허가받은 새로운 기전(TYK2 억제제)<sup>15)</sup>의 약제로, 매일 1회 경구 투여하는 약제임.
- TYK2(Tyrosine kinase 2)는 염증 및 면역 반응에 관여하는 사이토카인인 IL-12, IL-23 및 Type 1 IFN의 신호 전달을 매개하는 효소<sup>16)</sup>로, 신청품은 TYK2를 선택적으로 억제하여 IL-23과 IL-17의 생성을 줄여 각질세포의 증식을 감소시키는 효과를 나타냄.



## (3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 주요 교과서 및 임상진료지침에서 언급되지 않음<sup>17)18)</sup>.

12) 신청품의 품목허가보고서

13) 제약사 약제설명회( ) 발표자료

14) Martin G. Novel Therapies in Plaque Psoriasis: A Review of Tyrosine Kinase 2 Inhibitors. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2023; 13:417-435.

15) 신청품은 JAK(Janus kinase) family 중 TYK2를 선택적으로 억제하는 기전의 약제로, 건선 적응증에 최초로 허가된 tyrosine kinase inhibitor임.

16) TYK2는 JAK-STAT pathway를 통해 사이토카인 매개 신호를 전달하는 tyrosine kinase 계열 JAK family 중 하나로, JAK family는 JAK1, JAK2, JAK3, TYK2로 구성됨.

17) 관련 학회의견( )에 따르면, 신청품은 2022년 9월 미국 FDA 허가 및 2023년 3월 유럽 EMA 허가되어 아직까지 주요 교과서(Fitzpatrick's Dermatology) 및 국내외 대표 가이드라인에서 언급되지 않으나, 현재 미국 및 유럽에서 허가 및 보험급여되어 활발하게 사용되고 있으므로 이후 발간되는 국외 가이드라인 개정판에서는 신청품이 판상 건선 치료제로서 언급될 것으로 보인다는 의견임.

18) 일부 교과서(Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics)에서 현재 임상시험 중인 치료제 중 하나로 신청품이 언급되고 있음.

## (4) 임상 연구 논문

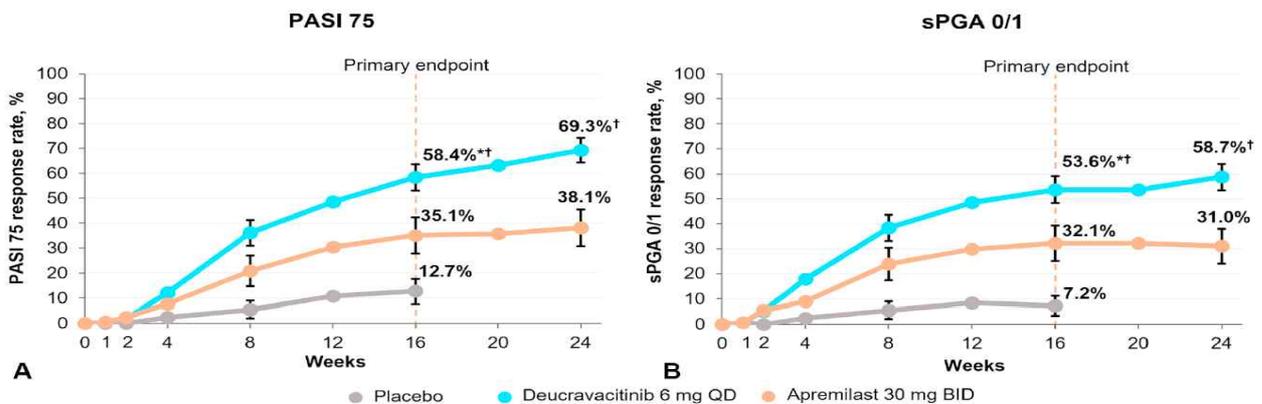
□ 신청품의 임상문헌으로 3상 임상시험 2편을 검토함.

○ [POETYK PSO-1]<sup>19)</sup> 18세 이상의 중등도-중증<sup>20)</sup> 판상 건선 환자(n=666)<sup>21)</sup> 를 대상으로 신청품군과 apremilast군, 위약군으로 2:1:1 무작위 배정<sup>22)</sup>하여 시행한 다기관<sup>23)</sup>, 이중 맹검, 이중 위약, 위약 및 활성약 대조 3상 임상시험 결과,

- 공동 1차 평가지표인 16주차에 PASI 75, sPGA<sup>24)</sup> 0-1점을 달성한 환자의 비율은 신청품군이 apremilast군과 위약군 대비 유의하게 높았음.

▪ PASI 75, sPGA 0/1 달성율은 24주시점에서 신청품군이 apremilast군 대비 유의하게 높았으며, 신청품의 효과는 52주까지 지속됨.

1차 평가지표 (16주)		위약군	신청품군	apremilast군
PASI 75	n (%)	21/166 (12.7)	194/332 (58.4)	59/168 (35.1)
	difference	46.1 (95% CI 38.9-53.2; p<0.0001)		-
sPGA 0/1	n (%)	12/166 (7.2)	178/332 (53.6)	54/168 (32.1)
	difference	46.7 (95% CI 40.2-53.2; p<0.0001)		-
		-	21.4 (95% CI 12.7-30.1; p<0.0001)	



**Fig 1.** Efficacy measures through week 24. **A,** Coprimary end point: percentage of patients achieving PASI 75. **(B)** Coprimary end point: percentage of patients achieving an sPGA 0/1 with  $\geq 2$ -point improvement from baseline. Error bars represent 95% confidence intervals. \* $P < .0001$  vs placebo. † $P < .0001$  vs apremilast. PASI 75,  $\geq 75\%$  reduction from baseline in Psoriasis Area and Severity Index; sPGA 0/1, static Physician's Global Assessment score of 0 or 1.

19) Armstrong AW et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. J Am Acad Dermatol. 2023 Jan;88(1):29-39.

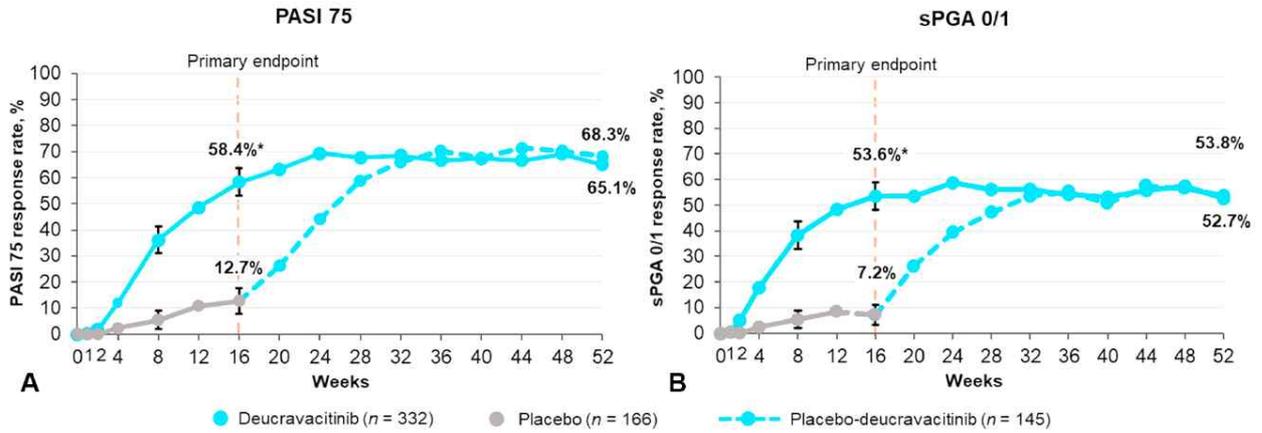
20) PASI 점수 12점 이상, sPGA 3 이상, BSA 10% 이상

21) 시험대상자의 대부분은 백인(80%), 남성(68%)이었으며, 평균 연령은 46.1세, 평균 체중 88.1kg, BMI 29.9kg/m<sup>2</sup>, 베이스라인 평균 PASI 점수는 21.4점이었고, 시험대상자의 38.9%는 이전 생물학적제제 치료 경험이 있었음.

22) 신청품 6mg qd(332명), apremilast 30mg bid(168명), 위약(166명)으로 무작위 배정되었으며, 위약군은 16주차 평가 이후 신청품 투여로 전환, 신청품군은 52주까지 투여 지속, apremilast군은 24주 평가 이후 PASI 50을 달성하지 못한 경우 신청품 투여로 전환됨.

23) 캐나다, 중국, 독일, 일본, 폴란드, 러시아, 한국, 스페인, 대만, 영국, 미국의 총 154 기관 참여(한국인 환자 27명 포함)

24) sPGA(static Physician's Global Assessment): 질환의 전반적인 중증도를 의사 판단에 따라 5점 척도로 나타낸 점수. 질환의 가장 큰 세 가지 특징인 홍반(erythema), 인설(scaling), 판(plaque)의 정도를 고려하여 0-4점(0: clear, 1: almost clear, 2: mild, 3: moderate, 4: severe or very severe)의 범위로 평가함.



**Fig 2.** Efficacy responses with deucravacitinib through week 52. **A**, Percentage of patients achieving PASI 75. **B**, Percentage of patients achieving sPGA 0/1 with  $\geq 2$ -point improvement from baseline. Error bars represent 95% confidence intervals. \* $P < .0001$  vs placebo. PASI 75,  $\geq 75\%$  reduction from baseline in Psoriasis Area and Severity Index; sPGA 0/1, static Physician's Global Assessment.

- 주요 2차 평가지표인 16주차 PASI 90, PASI 100, sPGA 0, 두피 PGA(scalp-specific PGA; ssPGA) 0/1 달성율은 신청품군이 apremilast군과 위약군 대비 유의하게 높게 나타남.

주요 2차 평가지표			위약군	신청품군	apremilast군
PASI 90	16주	n (%)	7/166 (4.2)	118/332 (35.5)	33/168 (19.6)
		difference	31.6 (95% CI 25.8–37.5; $p < 0.0001$ )		
	24주	n (%)	-	140/332 (42.2)	37/168 (22.0)
		difference	20.0 (95% CI 11.9–28.2; $p < 0.0001$ )		
PASI 100	16주	n (%)	1/166 (0.6)	47/332 (14.2)	5/168 (3.0)
		difference	13.7 (95% CI 9.8–17.6; $p < 0.0001$ )		
	24주	n (%)	-	58/332 (17.5)	11/168 (6.5)
		difference	11.1 (95% CI 5.6–16.6; $p = 0.0007$ )		
sPGA 0	16주	n (%)	1/166 (0.6)	58/332 (17.5)	8/168 (4.8)
		difference	17.1 (95% CI 12.8–21.3; $p < 0.0001$ )		
	24주	n (%)	-	60/332 (18.1)	11/168 (6.5)
		difference	11.7 (95% CI 6.2–17.3; $p = 0.0004$ )		
ssPGA 0	16주	n (%)	21/121 (17.4)	147/209 (70.3)	43/110 (39.1)
		difference	52.8 (95% CI 43.7–62.0, $p < 0.0001$ )		
	24주	n (%)	-	151/209 (72.2)	47/110 (42.7)
		difference	29.0 (95% CI 17.8–40.2; $p < 0.0001$ )		

- 환자 보고 결과지표인 건선 증상 및 증후 일지(Psoriasis Symptoms and Signs Diary; PSSD<sup>25</sup>)의 16주시점 베이스라인 대비 변화량과 16주시점 피부·삶의 질 지표(DLQI) 0-1점을 달성한 환자의 비율은 신청품군이 apremilast군과 위약군 대비 유의하게 높게 나타남.

25) PSSD(Psoriasis Symptoms and Signs Diary): 5가지 증상(가려움, 통증, 따끔거림, 작열감, 피부 압박감)과 6가지 관찰 가능한 징후(피부 건조함, 갈라짐, 인설, 박리, 발적, 출혈)의 각 항목에 대하여 환자가 0-10점 척도로 나타낸 점수로, 점수가 높을수록 증상이 나쁨을 의미함.

- 16주차 PSSD 증상 점수 0 달성율은 신청품군이 위약군 대비 유의하게 높았으며, apremilast군 대비 수치적으로 높은 경향성을 보임.

환자 보고 결과지표		위약군	신청품군	apremilast군	
PSSD 변화량	16주	mean	-3.6	-26.7	-17.8
		difference	-23.1 (95% CI -27.0, -19.1; p<0.0001)		-
	24주	mean	-	-31.9	-20.7
		difference	-	-11.2 (95% CI -15.2, -7.3; p<0.0001)	
PSSD 0	16주	n (%)	1/149 (0.7)	24/305 (7.9)	7/158 (4.4)
		difference	7.4 (95% CI 4.1-10.7; p=0.0013)		-
	24주	n (%)	-	30/305 (9.8)	8/158 (5.1)
		difference	-	4.7 (95% CI 0.0-9.5; p=0.0787)	
DLQI 0/1	16주	n (%)	17/160 (10.6)	132/322 (41.0)	46/161 (28.6)
		difference	30.5 (95% CI 23.4-37.6; p<0.0001)		-
	24주	n (%)	-	155/322 (48.1)	39/161 (24.2)
		difference	-	24.3 (95% CI 15.7-32.8; p<0.0001)	

- 전체 이상반응 발생율은 세 치료군 모두 유사하였으며, 신청품군에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 비인두염과 상기도 감염이었고, apremilast군에서는 두통, 설사, 오심이 다른 치료군 대비 더 흔하게 발생함.

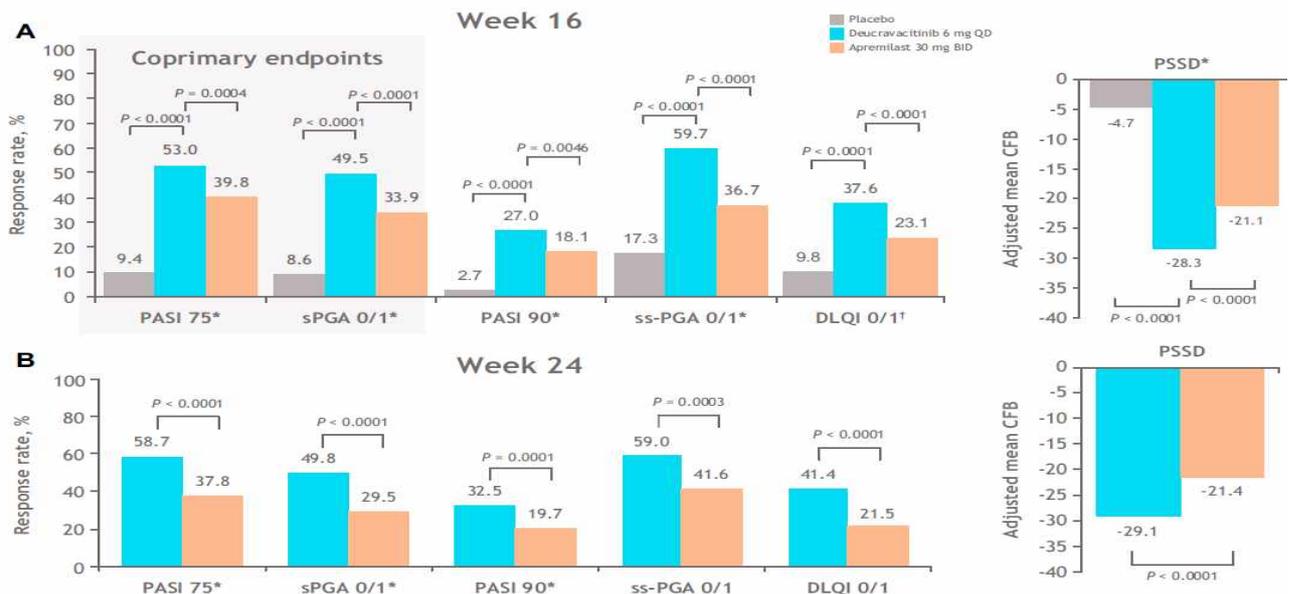
이상반응, n (%)		0-16주			
		위약군 (n=165)	신청품군 (n=332)	apremilast군 (n=168)	
모든 이상반응		70 (42.4)	176 (53.0)	93 (55.4)	
중대한 이상반응		9 (5.5)	7 (2.1)	4 (2.4)	
치료와 관련된 이상반응		20 (12.1)	65 (19.6)	36 (21.4)	
이상반응으로 인한 치료 중단		7 (4.2)	6 (1.8)	10 (6.0)	
사망		1 (0.6)	0	0	
가장 흔하게 발생한 이상반응	비인두염	7 (4.2)	21 (6.3)	14 (8.3)	
	상기도 감염	6 (3.6)	21 (6.3)	3 (1.8)	
	두통	5 (3.0)	16 (4.8)	17 (10.1)	
	설사	6 (3.6)	13 (3.9)	17 (10.1)	
	오심	4 (2.4)	7 (2.1)	19 (11.3)	
100인년(PY) 당 약물노출 보정된 발생율		0-52주			
		위약군 (n=165, PY=46.9)	신청품군 (n=531, PY=419.1)	apremilast군 (n=168, PY=115.8)	
모든 이상반응		202.5	211.8	234.3	
중대한 이상반응		19.2	7.5	5.2	
치료와 관련된 이상반응		45.2	33.1	46.9	
이상반응으로 인한 치료 중단		14.7	3.3	10.3	
사망		2.1	0	0	
관심대상 이상반응	피부 관련	여드름	0	3.6	0
		모낭염	0	2.1	1.7
	감염 관련	중대한 감염	2.1	1.4	2.6
		대상포진	0	1.2	0

○ [POETYK PSO-2]<sup>26)</sup> 18세 이상의 중등도-중증 판상 건선 환자(n=1,020)<sup>27)</sup>를 대상으로 신청품군과 apremilast군, 위약군으로 2:1:1 무작위 배정<sup>28)</sup>하여 시행한 다기관, 이중 맹검, 이중 위약, 위약 및 활성약 대조 3상 임상시험 결과,

- 공동 1차 평가지표인 16주차에 PASI 75, sPGA 0-1점을 달성한 환자의 비율은 신청품군이 apremilast군과 위약군 대비 유의하게 높았음.
- PASI 75, sPGA 0/1 달성율은 24주시점에서 신청품군이 apremilast군 대비 유의하게 높게 나타남.

1차 평가지표 (16주)		위약군	신청품군	apremilast군
PASI 75	n (%)	24/255 (9.4)	271/511 (53.0)	101/254 (39.8)
	difference	43.7 (95% CI 38.0-49.3; p<0.0001)		-
sPGA 0/1	n (%)	22/255 (8.6)	253/511 (49.5)	86/254 (33.9)
	difference	40.9 (95% CI 35.4-46.4; p<0.0001)		-
		-	15.8 (95% CI 8.8-22.9; p<0.0001)	

- 주요 2차 평가지표인 16주차 PASI 90, ssPGA 0/1, DLQI 0/1 달성율과 PSSD 변화량은 신청품군이 apremilast군과 위약군 대비 유의하게 높았음.
- PASI 90, ssPGA 0/1, DLQI 0/1 달성율과 PSSD 변화량은 24주시점에서 신청품군이 apremilast군 대비 유의하게 높게 나타남.



26) Strober B et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. J Am Acad Dermatol. 2023 Jan;88(1):40-51.

27) 시험대상자의 대부분은 백인(91.7%), 남성(66.1%)이었으며, 평균 연령은 46.9세, 평균 체중 92.4kg, BMI 31.0kg/m<sup>2</sup>, 베이스라인 평균 PASI 점수는 26.5점이었고, 시험대상자의 32.1%는 이전 생물학적제제 치료 경험이 있었음.

28) 신청품 6mg qd(511명), apremilast 30mg bid(254명), 위약(255명)으로 무작위 배정되었으며, 위약군은 16주차 평가 이후 신청품 투여로 전환, 신청품군과 apremilast군은 24주 평가에서 PASI 75를 달성한 경우 신청품군과 위약군으로 1:1 무작위 배정되어 52주까지 연구가 진행됨.

- 24주차에 PASI 75를 달성한 환자를 대상으로 신청품군과 위약군으로 무작위배정하여 효과 지속 여부를 관찰한 결과, 52주차에 신청품 재배정군의 80.4%, 위약 재배정군의 31.3%가 PASI 75 반응을 유지하였음.
- PASI 75 반응 소실까지의 시간(중앙값)은 위약 재배정군 85일, 신청품 재배정군은 중앙값에 도달하지 않았음.

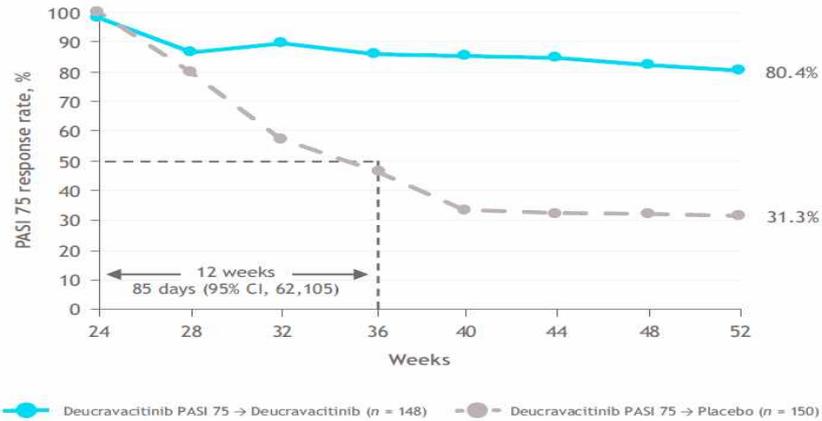


Fig 3. Maintenance of efficacy and durability of PASI 75 responses with deucravacitinib treatment. PASI 75,  $\geq 75\%$  reduction from baseline in Psoriasis Area and Severity Index.

- 전체 이상반응 발생률과 중대한 이상반응 발생률은 세 치료군 모두 유사하였으며, 0-16주 동안 신청품군에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 비인두염과 상기도 감염이었고, apremilast군에서는 두통, 설사, 오심이 다른 치료군 대비 더 흔하게 발생함. 16-52주 동안 새롭게 발생한 약물 안전성 실마리정보(safety signals)는 없었음. 이상반응으로 인한 치료 중단은 신청품군에서 apremilast군과 위약군 대비 낮았으며, 임상시험 기간 중 총 3건의 사망이 보고되었으나 치료와 관계가 있는 것으로 평가된 사례는 없었음<sup>29)</sup>.

※ 문헌으로 출판되지는 않았으나, PSO-1&2의 3년 장기 관찰 결과(PSO-LTE)와 동아시아(한국, 중국, 대만) 대상 3상 임상시험(PSO-3) 결과가 관련 학회에 발표된 바 있음.

- [PSO-LTE]<sup>30)</sup> PSO-1&2 임상시험에 참여한 환자를 대상으로 한 장기 관찰 결과, 148주까지 신청품의 임상적 반응률(PASI 75, PASI 90, sPGA 0/1)이 유지되었으며, 일관된 안전성 프로파일을 보임.

29) 신청품군에서 2건(심부전 및 폐혈증 1건, 간암 및 위장관 출혈 1건), apremilast군에서 1건(폐암 및 위장관 출혈)의 사망이 보고됨.

30) Armstrong AW et al. Deucravacitinib in plaque psoriasis: 3-year safety and efficacy results from the phase 3 POETYK PSO-1 and PSO-2 trials. Presented at the 32nd European Academy of Dermatology & Venereology Congress; 11-14 October 2023.

- [POETYK PSO-3, 동아시아]<sup>31)</sup> 18세 이상 한국, 중국, 대만의 중등도-중증 판상 건선 환자(n=220<sup>32)</sup>)를 대상으로 신청품군과 위약군으로 2:1 무작위 배정하여 시행한 다기관, 이중 맹검, 위약 대조 3상 임상시험 결과, 공동 1차 평가지표인 16주차에 PASI 75, sPGA 0-1점을 달성한 환자의 비율은 신청품군이 위약군 대비 유의하게 높았음(PASI 75: 68.8% vs. 8.1%; p<0.0001, sPGA 0/1: 55.6% vs. 6.8%; p<0.0001).

※ 신청품과 대체약제 간 간접비교 결과

- (네트워크 메타분석<sup>①</sup>)<sup>33)</sup> 18세 이상 중등도-중증 판상 건선 환자를 대상으로 전신 치료제 간 유익성 및 유해성을 비교하기 위해 체계적 문헌고찰 및 무작위배정 연구 140편(n=54,815)을 선정하여 네트워크 메타분석을 시행한 결과,

[1차 평가지표]

- 공동 1차 평가지표인 치료 도입기(무작위배정 후 8~24주 평가) PASI 90 달성율에서 신청품은 infliximab, ixekizumab, risankizumab, secukinumab, guselkumab 대비 유의하게 낮았으며, ustekinumab, adalimumab, etanercept와는 유의한 차이를 보이지 않음.
- 공동 1차 평가지표인 중대한 이상반응(serious adverse event; SAE) 발생률에서 신청품과 대체약제는 유의한 차이를 보이지 않음.

Sbidian(2023), 1차 평가지표	Risk Ratio (95% CI)	
	PASI 90	SAE
대체약제 vs 신청품(Deucravacitinib)		
Infliximab	3.52 (1.40-8.87)	1.51 (0.56-4.02)
Ixekizumab	1.96 (1.44-2.67)	1.15 (0.53-2.50)
Risankizumab	1.87 (1.37-2.57)	0.88 (0.40-1.93)
Secukinumab	1.73 (1.27-2.35)	1.34 (0.64-2.81)
Guselkumab	1.59 (1.16-2.16)	1.15 (0.53-2.46)
Ustekinumab	1.24 (0.91-1.69)	1.22 (0.58-2.57)
Adalimumab	1.16 (0.85-1.58)	1.27 (0.59-2.75)
신청품(Deucravacitinib) vs 대체약제		
vs Etanercept	1.06 (0.83-1.36)	0.99 (0.46-2.14)

31) Foley P et al. Deucravacitinib, an oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 inhibitor, in Asian patients with moderate to severe psoriasis: Findings from the phase 3 POETYK PSO-3 and PSO-4 trials. Australas J Dermatol. 2023;64(Suppl. 1):15-30.

32) 한국인 환자 40명 포함

33) Sbidian E et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Jul 12;7(7):CD011535.

## [2차 평가지표]

- 2차 평가지표인 치료 도입기 PASI 75, sPGA0/1 달성율에서 신청품은 infliximab, ixekizumab, risankizumab, secukinumab, guselkumab, ustekinumab, adalimumab 대비 유의하게 낮았으며, etanercept와는 유의한 차이를 보이지 않음.
- 2차 평가지표인 이상반응(adverse event; AE) 발생율에서 신청품은 risankizumab 대비 유의하게 높았으며, 다른 대체약제들과는 유의한 차이를 보이지 않음.
- 2차 평가지표인 삶의 질(quality of life; QoL)에서 신청품은 ixekizumab, infliximab, risankizumab, secukinumab, guselkumab, ustekinumab 대비 유의하게 낮았으며, adalimumab, etanercept와는 유의한 차이를 보이지 않음.

Sbidian(2023), 2차 평가지표	Risk Ratio (95% CI)	
	PASI 75	AE
대체약제 vs 신청품(Deucravacitinib)		
Infliximab	2.34 (1.47-3.72)	0.97 (0.83-1.14)
Ixekizumab	1.73 (1.36-2.20)	0.98 (0.85-1.13)
Secukinumab	1.64 (1.30-2.07)	0.95 (0.83-1.08)
Risankizumab	1.63 (1.29-2.08)	0.86 (0.75-1.00)
Guselkumab	1.58 (1.23-2.04)	0.88 (0.77-1.02)
Ustekinumab	1.42 (1.13-1.78)	0.91 (0.80-1.04)
Adalimumab	1.30 (1.02-1.65)	0.91 (0.79-1.04)
신청품(Deucravacitinib) vs 대체약제		
vs Etanercept	1.00 (0.80-1.24)	1.09 (0.95-1.24)
Sbidian(2023), 2차 평가지표	Risk Ratio (95% CI)	Mean Difference (95% CI)
	sPGA 0/1	QoL
대체약제 vs 신청품(Deucravacitinib)		
Ixekizumab	2.13 (1.60-2.82)	-0.87 (-1.16, -0.58)
Infliximab	2.23 (1.29-3.86)	-0.44 (-0.74, -0.14)
Risankizumab	1.98 (1.49-2.63)	-0.90 (-1.25, -0.55)
Secukinumab	1.95 (1.48-2.57)	-0.55 (-1.00, -0.09)
Guselkumab	1.73 (1.29-2.30)	-0.39 (-0.69, -0.09)
Ustekinumab	1.52 (1.16-2.00)	-0.51 (-0.78, -0.23)
Adalimumab	1.36 (1.02-1.81)	-0.17 (-0.44, 0.10)
Etanercept	1.04 (0.79-1.36)	-0.19 (-0.45, 0.07)

○ (네트워크 메타분석②)<sup>34)</sup> 18세 이상 중등도-중증 판상 건선 환자를 대상으로 신청품과 다른 전신 치료제 간 효과를 비교하기 위해 체계적 문헌고찰 및 무작위배정 연구 47편을 선정하여 단기(10~16주), 중기(24~24주), 장기(44~60주) 효과에 대하여 네트워크 메타분석을 시행한 결과,

- 신청품은 PASI 75 달성율에서 2세대 생물학적제제인 risankizumab, guselkumab, ixekizumab, secukinumab<sup>35)</sup> 대비 단기/중기/장기 시점 모두 유의하게 낮았으며, 1세대 생물학적제제 중 ustekinumab, infliximab, adalimumab 대비 단기/중기 시점에서는 유의하게 낮았으나 장기 시점에서는 유의한 차이를 보이지 않았고, etanercept 대비 유의하게 높았음<sup>36)</sup>.

Armstrong(2023)			PASI 75 달성율 (Odds Ratio[OR, 신청품 vs 대체약제]; 95% CI)		
			단기(10-16주)	중기(24-28주)	장기(44-60주)
신청품	Deucravacitinib	6mg	54.1%	63.3%	65.9%
TNF- $\alpha$ 억제제	Etanercept	25mg BIW/ 50mg QW*	39.7% (OR 1.80; 1.13-2.85)	43.7% (OR 2.23; 1.43-3.42)	-
		50mg BIW	49.8% (OR 1.19; 0.84-1.68)	54.4% (OR 1.45; 1.08-1.97)	54.0% (OR 1.65; 1.04-2.70)
	Adalimumab	40mg	71.7% (OR 0.47; 0.32-0.67)	71.0% (OR 0.71; 0.51-0.97)	62.1% (OR 1.15; 0.72-1.85)
	Infliximab	5mg/kg	79.0% (OR 0.31; 0.20-0.48)	72.3% (OR 0.66; 0.46-0.98)	56.7% (OR 1.47; 0.90-2.66)
IL-12/23 억제제	Ustekinumab	90mg	71.1% (OR 0.49; 0.31-0.75)	75.0% (OR 0.60; 0.45-0.80)	-
		45/90mg*	70.9% (OR 0.48; 0.33-0.69)	74.2% (OR 0.58; 0.41-0.82)	68.0% (OR 0.91; 0.63-1.33)
IL-17 억제제	Secukinumab	150mg	71.3% (OR 0.48; 0.30-0.73)	74.6% (OR 0.59; 0.43-0.83)	62.8% (OR 1.18; 0.76-1.87)
		300mg*	84.8% (OR 0.21; 0.14-0.32)	84.7% (OR 0.31; 0.23-0.43)	77.0% (OR 0.58; 0.39-0.89)
	Ixekizumab	80mg	89.0% (OR 0.15; 0.10-0.22)	89.6% (OR 0.20; 0.13-0.30)	83.9% (OR 0.37; 0.24-0.60)
IL-23 억제제	Guselkumab	100mg	87.8% (OR 0.16; 0.10-0.25)	89.5% (OR 0.20; 0.14-0.29)	87.8% (OR 0.27; 0.16-0.44)
	Risankizumab	150mg	89.6% (OR 0.14; 0.09-0.21)	93.8% (OR 0.11; 0.07-0.18)	91.6% (OR 0.18; 0.11-0.28)

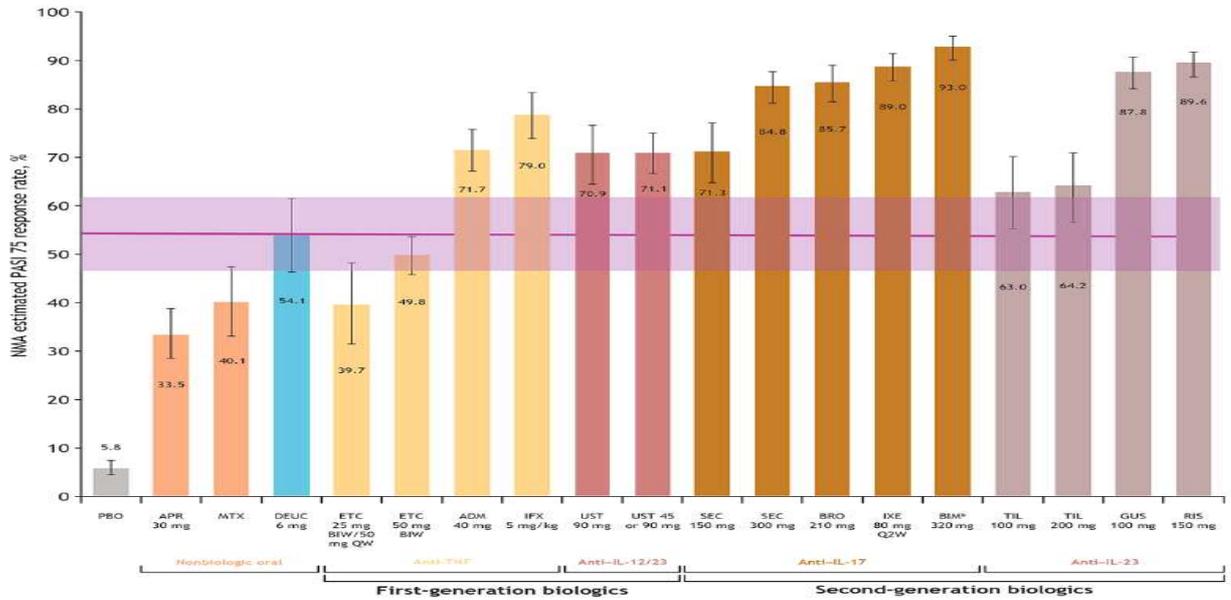
\* 국내 허가사항 권장 용법용량

34) Armstrong AW et al. Short-, Mid-, and Long-Term Efficacy of Deucravacitinib Versus Biologics and Nonbiologics for Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 Nov;13(11):2839-2857.

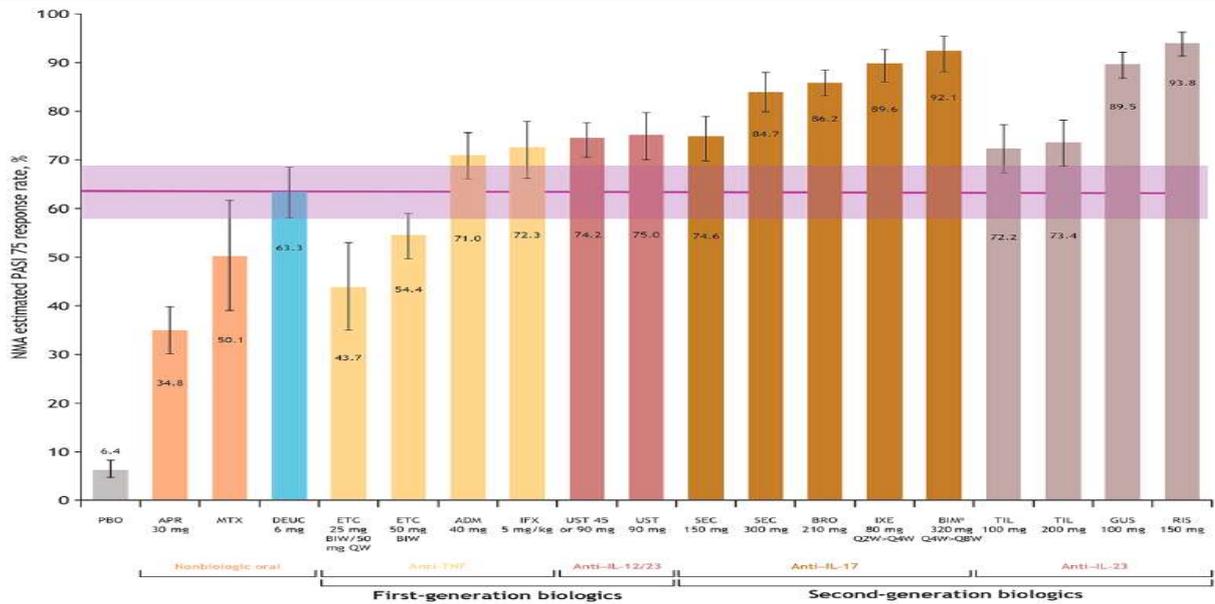
35) secukinumab 허가 권장 용법용량인 300mg 기준

36) etanercept 허가 권장 용법용량인 25mg BIW/50mg QW 기준 신청품이 단기, 중기 시점에서 PASI 75 달성율이 유의하게 높았으며, 25mg BIW/50mg QW 기준 장기효과는 보고되지 않았으나, 50mg BIW 대비하여 장기 시점에서 PASI 75 달성율이 유의하게 높았음.

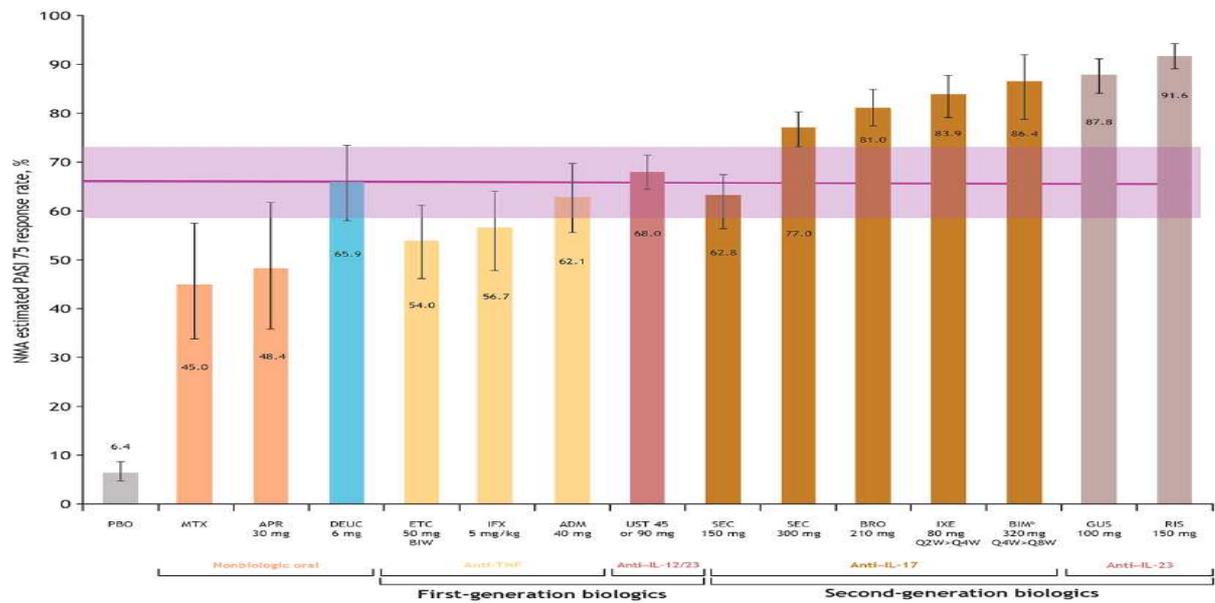
Armstrong(2023), PASI 75 단기(10-16주) 결과



Armstrong(2023), PASI 75 중기(24-28주) 결과



Armstrong(2023), PASI 75 장기(44-60주) 결과



- (매칭조정 간접비교, vs. Adalimumab)<sup>37)</sup> 18세 이상 중등도-중증 판상 건선 환자에서 신청품과 adalimumab의 장기 효과를 매칭조정 간접비교 (Matching -adjusted indirect comparison; MAIC)를 통해 분석한 결과,
  - 신청품 장기관찰연구인 PSO-LTE에 등록된 개별 환자 자료(Individual patient-level data; IPD)를 adalimumab 장기관찰연구인 REVEAL-OLE 요약 자료(aggregate data)에 MAIC 방법을 통하여 기저특성을 보정함.
    - MAIC 공변량: 나이, 성별, 인종, 체중, 유병기간, 베이스라인 BSA/PASI 점수, 위약의 16주 시점 PASI 75/90 달성율, 광선요법/전신치료/생물학적제제 사용 여부
  - 52주 시점의 PASI 75, PASI 90 달성율은 신청품과 adalimumab이 유사하였으며, 112주 시점의 PASI 75 달성율은 신청품이 adalimumab 대비 유의하게 높았고, 112주 시점의 PASI 90 달성율은 신청품이 adalimumab 대비 수치적으로 높은 경향성을 보임.

매칭조정 간접비교		52주		112주	
		신청품	adalimumab	신청품	adalimumab
PASI 75	달성율 (%)	68.1	64.0	67.2	54.0
	difference	4.1 (95% CI -4.9, 13.1)		13.2 (95% CI 4.0, 22.5)	
PASI 90	달성율 (%)	39.4	40.0	41.3	34.0
	difference	-0.6 (95% CI -10.0, 8.9)		7.3 (95% CI -2.0, 16.7)	
※ 기저특성 미보정 결과		52주		112주	
		신청품	adalimumab	신청품	adalimumab
PASI 75	달성율 (%)	69.9	64.0	71.7	54.0
	difference	5.9 (95% CI -1.2, 13.0)		17.7 (95% CI 10.6, 24.9)	
PASI 90	달성율 (%)	42.9	40.0	46.8	34.0
	difference	2.9 (95% CI -4.6, 10.3)		12.8 (95% CI 5.5, 20.2)	

37) Armstrong AW et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Long-Term Efficacy of Deucravacitinib Versus Adalimumab for Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 Nov;13(11):2589-2603.

## (5) 학회 의견

- 관련 학회<sup>38)</sup>에 따르면, 건선은 지속적인 치료와 관리를 필요로 하는 만성 질환으로 여러 치료제의 발전에도 환자들은 호전과 악화를 반복적으로 경험하기 때문에 안전하고 효과적인 새로운 기전의 치료 옵션에 대한 요구도가 여전히 높으며, 신청품은 투약이 편리한 1일 1회 투여 경구 치료제로 피하 주사 또는 정맥 주사로 투여 받아야 하는 기존의 생물학적 제제에 비해 투약 편의성이 높은 약제라는 의견임.
- (임상적 유효성) 신청품은 다른 대체가능약제와의 효과를 직접 비교할 수 있는 임상시험이 부재하나, 네트워크 메타분석<sup>39)40)</sup> 및 매칭조정 간접비교<sup>41)</sup> 결과에서 adalimumab, infliximab, ustekinumab, etanercept와 통계적으로 유의한 효과 차이가 없었으며, 생물학적제제와 달리 신청품은 면역원성에 의한 약효 소실 없이 장기간 투약 효과를 볼 수 있는 약제로 고려됨.
- (안전성 및 편의성) 신청품은 3상 임상시험에서 안전성 결과 위약군과 유사한 결과를 보였고, 장기투여 결과에서도 지속 투여로 인해 새롭게 발견된 부작용은 없었음. 주사제는 투약 횟수를 줄여주는 장점이 있지만 간혹 약 주사에 대한 불편감, 부작용, 불안감을 호소하는 환자가 있으며, 신청품은 건선에서 경구제로 투약의 편의성이 높기 때문에 주사제 대비 투약에 대한 거부감을 줄여줄 수 있고, 의사에게는 환자 방문주기를 자유롭게 조절하여 더욱 밀접하게 환자를 경과 관찰할 수 있는 장점이 있음.

38) 대한피부과학회( )

39) Tsai et al., presented at the 25th World Congress of Dermatology;3-8 July 2023; Singapore.

40) Armstrong et al., Presented at the Fall Clinical Dermatology Conference; October 20-23, 2022; Las Vegas, NV.

41) Armstrong et al., presented at the Winter Clinical Dermatology Conference - Hawaii, January 13-18, 2023.

## (6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 “광선치료 또는 전신치료 대상 성인 환자의 중등도-중증 판상 건선의 치료”에 허가 받은 약제로, 현재 adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab 등이 등재되어 있으므로 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

- 약제급여기준 소위원회, 2023년 11월 24일

구 분	세부인정기준 및 방법
<p>[142]</p> <p>Deucravacitinib 경구용제 (품명: 소틱투정)</p>	<p>허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>가. 투여대상 6개월 이상 지속되는 만성 중증 판상건선 환자(만 18세 이상 성인)로 1), 2), 3) 또는 1), 2), 4)를 충족하는 경우(단, 피부광화학요법(PUVA) 및 중파장자외선(UVB; Ultraviolet B) 치료법에 모두 금기인 환자는 1), 2), 3) 조건을 충족하는 경우)</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>1) 판상건선이 전체 피부면적(Body surface area)의 10% 이상 2) PASI(Psoriasis Area and Severity Index) 10 이상 3) MTX(Methotrexate) 또는 Cyclosporine을 3개월 이상 투여하였음에도 반응이 없거나 부작용 등으로 치료를 지속할 수 없는 경우 4) 피부광화학요법(PUVA) 또는 중파장자외선(UVB) 치료법으로 3개월 이상 치료하였음에도 반응이 없거나 부작용 등으로 치료를 지속할 수 없는 경우</p> <p>나. 평가방법</p> <p>1) 동 약제를 16~24주간 사용 후 평가하여 PASI가 75%이상 감소한 경우 추가 6개월의 투여를 인정함. 2) 이후에는 지속적으로 6개월마다 평가하여 최초 평가결과가 유지되면 지속적인 투여를 인정함.</p> <p>다. 종양괴사인자알파저해제(TNF-<math>\alpha</math> inhibitor: Adalimumab, Etanercept, Infliximab 주사제), 또는 Ustekinumab, Guselkumab, Ixekizumab, Risankizumab, Secukinumab 주사제에 효과가 없거나 부작용으로 투약을 지속할 수 없는 경우(교체한 약제는 최소 6개월 투여를 유지하도록 권고함)에 동 약제로 교체투여(Switch)를 급여로 인정하며, 이 경우에는 교체투여에 대한 투여소견서를 첨부하여야 함.</p> <p>라. 동 약제의 허가사항 중 사용상의 주의사항(금기 등)을 반드시 참고하여 투여하여야 함.</p>

	<p>마. 장기처방 시 1회 처방기간은 퇴원할 경우 및 외래의 경우에는 최대 30일분까지로 함. 다만, 최초 투약일로부터 24주 이후에 안정된 질병활동도를 보이고 부작용이 없는 환자의 경우 최대 60~90일분까지 인정함.</p> <p>바. 동 약제를 사용하는 경우에는 「TNF-<math>\alpha</math> inhibitor 사용시 잠복결핵 치료 지침」을 따라야 함.</p>
--	--

## (8) 제외국 등재 현황

○ 신청품은 A8 국가 중 3개국 약가집(미국, 영국, 일본)에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가 결과

- NICE(2023년 6월): 권고

- 신청품은 PASI 10 이상, DLQI 10 이상이며, cyclosporine, methotrexate, 광선요법을 포함한 전신치료에 반응이 없거나 금기 또는 내약성이 없는 중등도-중증 판상 건선 성인 환자에 권고됨.
  - ✓ 신청품은 commercial arrangement에 따라 회사에서 제공할 때만 권고됨.
  - ✓ 16-24주 사이에 PASI가 50% 이상 감소하지 않은 경우, 24주 시점에 반응(PASI 75% 이상 감소 또는 PASI 50% 이상 감소면서 DLQI 5점 이상 감소)을 보이지 못한 경우 종단을 고려함.
  - ✓ 신청품이 해당 질환 환자에 다양한 적합한 치료법 중 하나로 간주되는 경우, 모든 옵션의 장단점을 논의한 후 가장 저렴한 치료법을 사용해야 함. 투여 비용, 복용량, 용량 당 비용과 commercial arrangement를 고려함.
- 기존 전신 치료(비생물학적 제제) 또는 광선요법에 반응하지 않는 중등도-중증 건선 환자의 치료는 apremilast, dimethyl fumarate, 생물학적 제제가 사용되며, 신청품은 해당 약제들을 대체함.
- 임상시험에서 신청품은 위약과 apremilast 대비 판상 건선 증상의 개선을 보였으며, 간접비교 결과 apremilast와 dimethyl fumarate 대비 증상을 더 개선하고 일부 생물학적 제제만큼 효과가 있지만, 일부 생물학적 제제보다는 효과가 떨어지는 것으로 추정됨.
- apremilast, dimethyl fumarate 및 대부분의 생물학적 제제 대비 신청품의 비용효과성 추정치는 일반적으로 NHS 자원 내에서 수용 가능한 범위 내에 있음.

- PBAC(2023년 3월): 권고

- 신청품은 비용효과성 추정치가 수용 가능한 수준임에 근거하여 중증 판상 건선 환자의 치료에 급여 권고됨.
- 신청품의 제안된 치료적 위치(apremilast와 동일한 위치<sup>42)</sup>)가 합리적인지 불확실하여 신청품에 대한 권고를 연기한 바 있으며<sup>43)</sup>, 일부 불확실성이 남아 있지만 전반적으로 제안된 치료적 위치가 합리적이고 apremilast가 적절한 비교 대상인 것으로 평가함.
- PBAC은 신청품의 사용과 관련된 불확실성 관리를 위해 수정된 재정추정치를 기반으로 총액제한형 위험분담계약(cap 초과 금액의 100% 환급) 적용을 권고함.

- CADTH(2023년 8월): 비급여 권고

- CADTH는 전신치료나 광선치료가 필요한 중등도-중증의 판상 건선 성인 환자의 치료에 신청품을 비급여 권고함.
- 2건의 임상시험 근거는 신청품이 현재 이용 가능한 advanced therapy 대비 치료적 이점을 제공하는지 판단하기에 불충분함.
- 최신 IL-17 및 IL-23 억제제와 직접 비교한 자료는 없으며, 간접비교 결과 캐나다에서 급여되는 다양한 생물학적 제제(IL-17 및 IL-23 억제제 포함) 대비 효과가 낮은 것으로 추정됨.

- SMC: 평가 중<sup>44)</sup>

---

42) 호주 PBS 급여기준에서는 apremilast가 생물학적 제제 이전 단계로 설정됨. 신청품이 apremilast와 동일한 단계로 등재됨에 따라 PBS 생물학적 제제의 급여대상은 6가지 치료(광선요법, MTX, cyclosporine, acitretin, apremilast, 신청품) 중 2가지 이상에 반응하지 않은 경우로 변경됨.

43) 신청품은 PBAC에서 2022년 11월 회의에서 연기 결정이 내려진 후 2023년 3월 회의에서 최종 급여 권고됨.

44) 약제급여평가위원회 평가 이후 SMC에서 급여 권고 결과가 발표됨(2023년 12월).