

1. 스카이리치프리필드시린지주(리산키주맙,유전자재조합)(한국에브비(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	risankizumab 75mg
제형 및 성상	무색 내지 옅은 노랑색의, 투명하거나 약간 불투명한 액이 주사침이 부착된 무색투명한 유리 프리필드시린지에 든 주사제
효능·효과	광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선의 치료
용법·용량	이 약은 1회 150mg(75mg을 2회 주사)을 0주, 4주, 그 이후에는 12주마다 한 번씩 피하투여한다.
의약품 분류	142(자격요법제(비특이성면역억제제를 포함)): 전문의약품
품목허가일	2019년 12월 3일

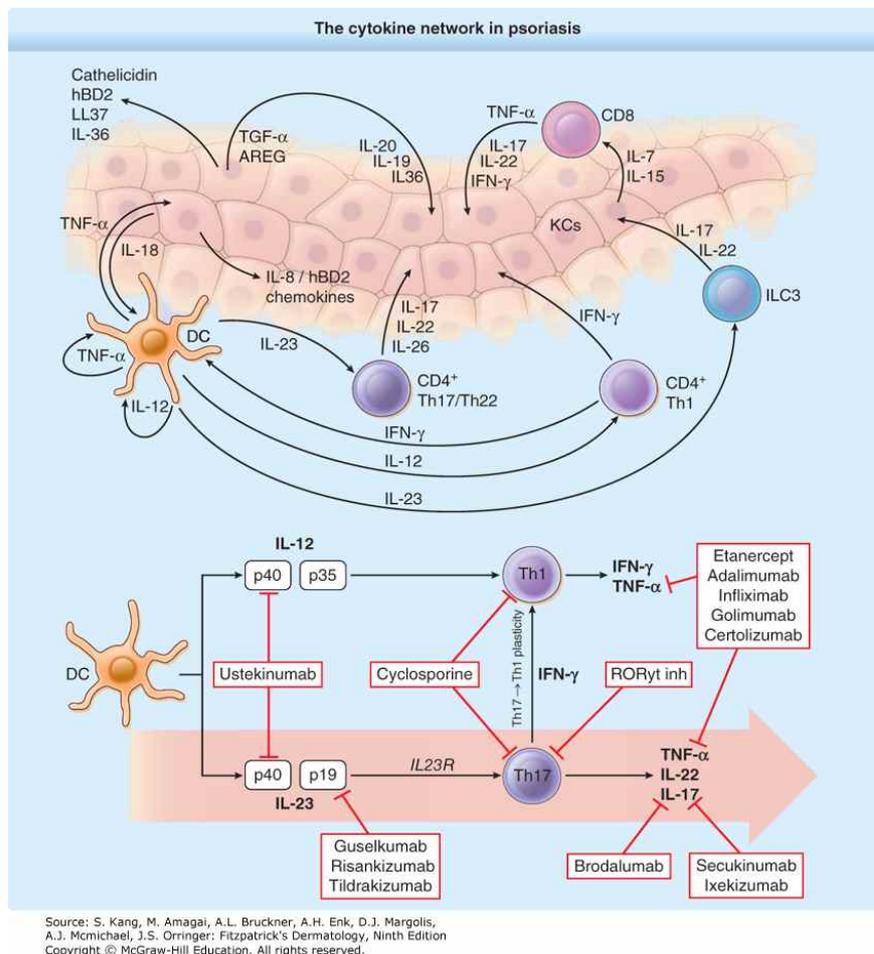
나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

□ 건선

○ 질환 특성

- 전 인구의 약 2%에서 발생하는 것으로 알려져 있으며, 이 중 판상건선은 전체 건선의 90%이상을 차지함. 전체 건선 환자의 10-20%의 환자가 중증을 보임1).
- 건선은 표피를 이루는 각질형성세포의 빠르고 과다한 증식이 특징인 면역질환임. 건선은 만성 염증성 피부질환으로, 건선 환자의 피부는 두껍고 딱딱한 각질인 은백색 인설로 덮여있는, 경계가 뚜렷한 홍반성 구진 및 원형 판이 형성됨2).



- 유전요인이 있는 환자가 외상이나 감염과 같은 환경적 자극을 받으면 수

1) SW Yoon, The use of biologics for severe psoriasis, J Korean Med Assoc 2015 October;58(10):917-922

2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th ed. 2018. Ch. 53: Eczema, Psoriasis, Cutaneous Infections, Acne, and Other Common Skin Disorders

지상 세포가 활성화되어 TNF- α , IL-12, IL-23 등을 분비하며, 이들은 Th17, Th22 등 다른 면역 세포들을 활성화시킴. 활성화된 T세포는 TNF- α , IL-17, IL-22 등의 사이토카인이나 케모카인을 분비하여 각질형성세포의 분화이상과 증식, 혈관형성의 증가, 염증세포의 침윤 등을 일으키는 것으로 추정됨³⁾.

○ 질환 평가

- PASI(Psoriasis Area and Severity Index)

- 판상건선에서 병변의 중증도를 평가하기 위한 체계. 신체를 머리, 팔, 다리, 몸통의 4부분으로 구분하여 이들 부위의 홍반(redness)과 경화(thickness), 인설(scale)의 정도와 면적을 기준으로 평가함. 최종 공식을 통해 계산된 PASI는 0에서 72 사이의 값을 가짐⁴⁾.
- PASI 75: Baseline PASI 대비 75% 이상의 감소를 보인 경우를 말하며⁵⁾, 국내 급여기준에서 사용하는 평가지표임.

- sPGA(static Physician Global Assessment)⁶⁾

- 질환의 전반적인 중증도를 평가하기 위하여 관찰자가 5점 척도로 나타낸 점수. 점수는 0-4점의 범위로(0 clear, 1 almost clear, 2 mild, 3 moderate, 4 severe), 질환의 가장 큰 세 가지 특징인 홍반(erythema), 인설(scaling), 판(plaque)의 정도를 요약평가하여 나타냄.
- sPGA 반응은 sPGA점수가 0(clear) 또는 1(almost clear)이면서, 16주차 평가시 기저상태보다 최소 2점 이상 감소한 상태를 의미함.

○ 치료⁷⁾⁸⁾

- 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.

3) Dermatology 4th ed, 2018. Ch 8: Psoriasis

4) Psoriasis - Assessment and management of psoriasis(last upated 2017), NICE guideline

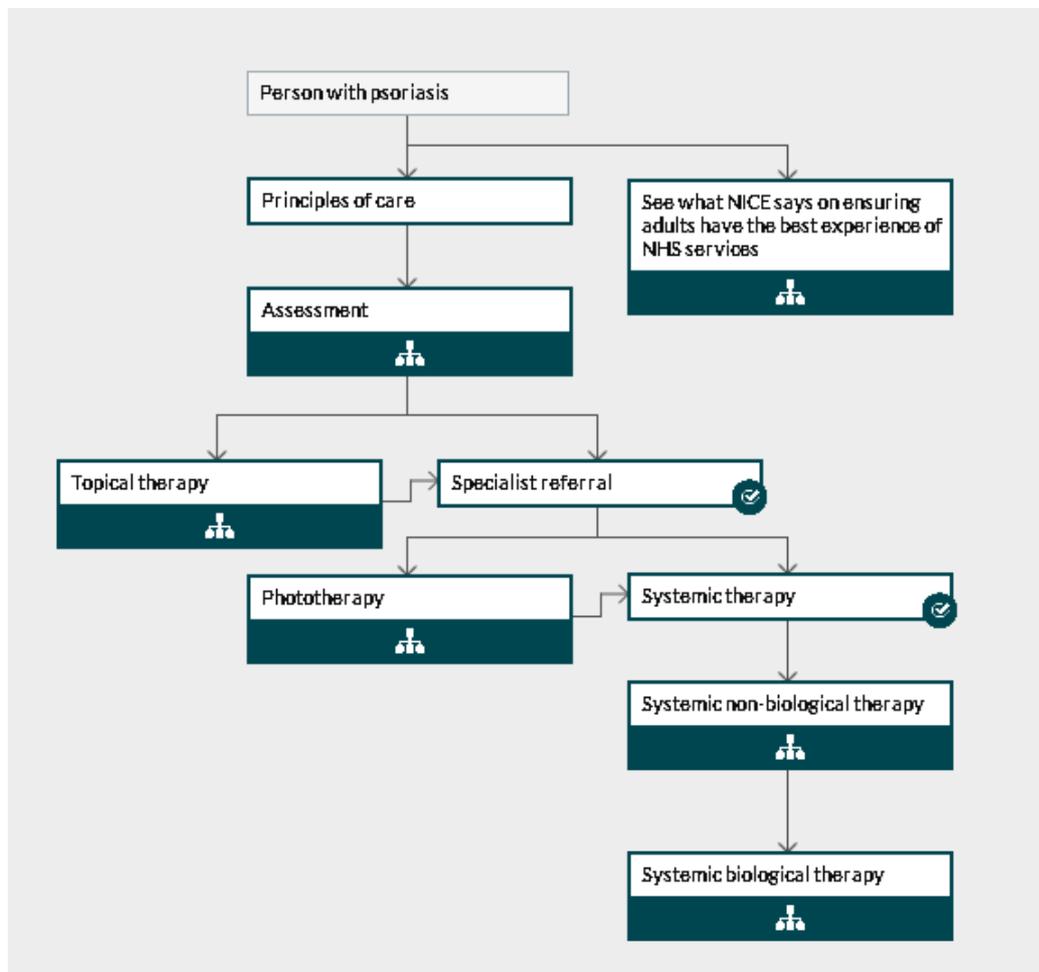
5) D Pathirana et al, European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, J Eur Acad Dermatol Venereol (2009) 23:5-70

6) Feldman SR, Krueger GG (2005) Psoriasis assessment tools in clinical trials. Annals of Rheumatic Disease 64 (Suppl. 2): ii65-ii68.

7) 대한피부과학회()

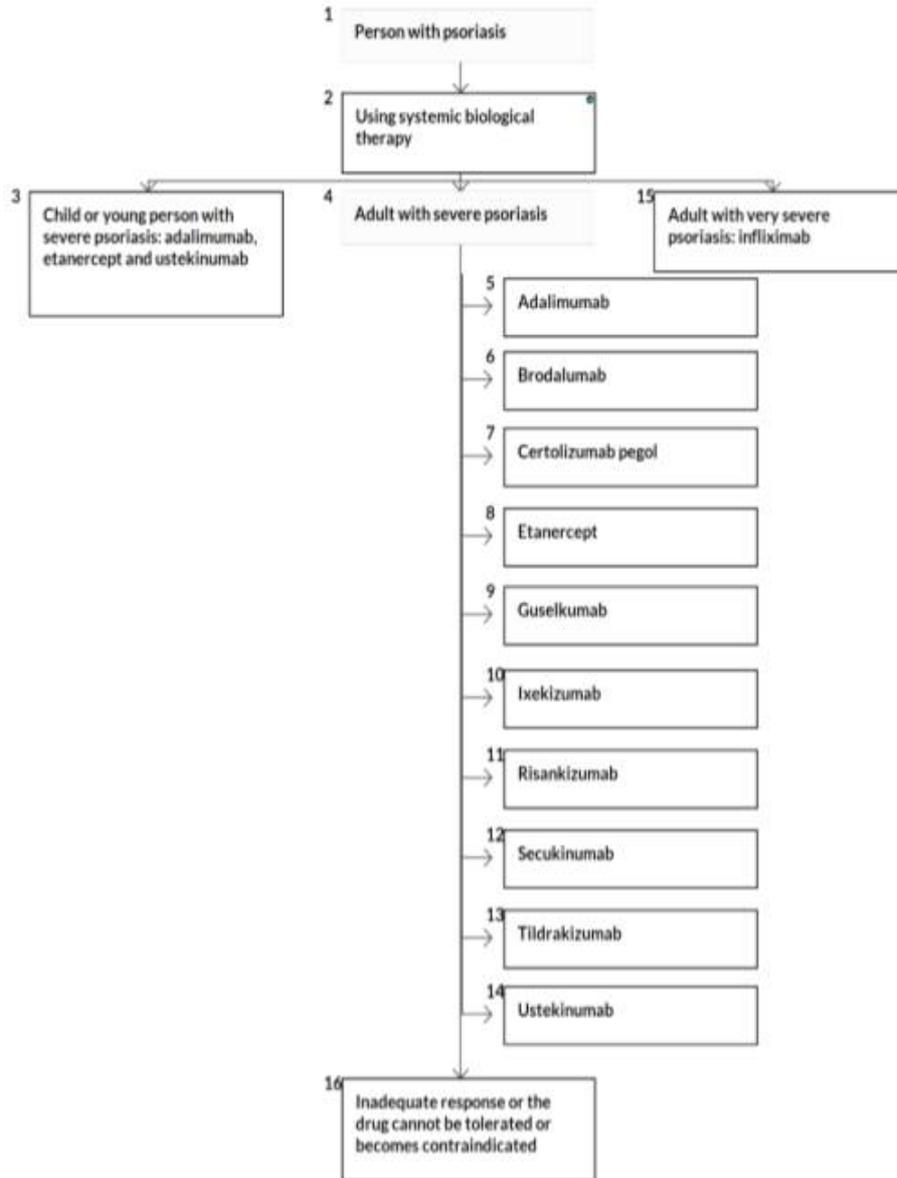
8) Psoriasis - Assessment and management of psoriasis, NICE guideline, last upated 2017

- 광선치료는 광화학요법(PUVA), UVA 요법이 있음. 중등증 이상의 건선 환자의 치료에 고려하며, 임신부에도 적용할 수 있는 안전한 치료지만 효과가 나타날 때 까지 수 주 이상의 시간이 필요함.
- 전신치료는 methotrexate, acitretin, cyclosporine 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- α 억제제로 infliximab, etanercept, adalimumab 이, IL-12/23 억제제로 ustekinumab이, IL-17 억제제로 secukinumab, ixekizumab이 있으며, 최근 IL-23 억제제인 guselkumab, risankizumab 이 개발됨. 광선치료 및 경구 전신치료제보다 좋은 효과를 보이며, 다른 건선 치료법에 반응이 부족한 환자의 치료에 고려함.



건선의 치료 단계⁹⁾

9) Systemic biological therapy for psoriasis, NICE Pathway, last updated 2019



건선에 사용할 수 있는 생물학적 제제¹⁰⁾

10) Systemic biological therapy for psoriasis, NICE Pathway, last updated 2019

(2) 약제 특성

- 신청품은 IL-23 p19 subunit에 결합하는 인간화 단일클론 IgG1 항체로, “광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선의 치료”에 허가받은 약제임. 신청품은 IL-23을 선택적으로 차단함으로써 염증 발생을 억제하여 작용을 나타내며¹¹⁾, 12주에 1회 피하주사하는 생물학적 제제임.
 - IL-23은 Th17의 생성, 유지 및 활성화를 지원하며, Th17 세포는 전 염증(pro-inflammatory) 사이토카인을 생산하여 염증성 자가면역질환을 유발함.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서에서 건선에 사용할 수 있는 IL-23 저해제로 소개되고 있으며¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾, 가이드라인에서 중등도-중증의 건선에 자가주사할 수 있는 피하제제로¹⁵⁾, 전신치료제에 반응하지 않는 환자에 사용하도록 권고됨¹⁶⁾.

(4) 임상시험 결과

- 신청품의 문헌으로 무작위배정 비교 임상 시험 3편, 네트워크 메타분석 4편을 선정하였으며, 제약사가 제출한 메타분석이 포함된 보고서 1편을 추가하여 총 8편을 검토함.
- [Ustekinumab, 위약 대조 3상]¹⁷⁾ 18세 이상의 중등도-중증¹⁸⁾ 만성 판상 건선 환자를¹⁹⁾ 대상으로 신청품군과 ustekinumab군, 위약군으로 3:1:1 무작위 배정하여 시행한 2건의(UltIMMa-1, UltIMMa-2) 다기관, 이중맹검,

11) Papp et al, Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis, N Engl J Med 2017;376:1551-60

12) Dermatology, Fourth Edition, 2018 Ch. 128 Systemic Immunomodulators

13) Fitzpatrick's Dermatology, 9e, 2019, Chapter 193: Immunobiologics: Targeted Therapy Against Cytokines, Cytokine Receptors, and Growth Factors in Dermatology

14) Therapy for Severe Psoriasis, 2016, Chapter 16, Investigational Therapies for Psoriasis

15) Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics, (Menter et al, J Am Acad Dermatol 2019;80:1029-72.)

16) Risankizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. August 2019, NICE guidance Recommendations

17) Gordon et al, Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials, Lancet 2018; 392: 650-61

18) PASI(Psoriasis Area and Severity Index) 점수 12점 이상, 체표면적 10%이상, sPGA 3 이상이며 광선치료 또는 전신치료 대상

19) 무작위배정 직전 타 건선 치료제를 투약하지 않은 환자로, 약제별 미투약 기간은 다음과 같음. 전신면역작용제(cyclosporine, MTX, corticosteroids(systemic) 등), 전신 건선치료제(retinoids, fumarates 등), 광학치료(PUVA) 무작위배정 30일 이내 경험 없음; etanercept 6주 이내/adalimumab, infliximab 12주 이내/ixekizumab 4개월 이내/secukinumab 6개월 이내 경험 없음; guselkumab, ustekinumab 투약경험 없음 등

위약 및 활성약 대조, 3상 임상시험 결과,

- 1차평가지표인 투약 개시 16주 후 PASI 90반응률과 sPGA²⁰⁾ 0 또는 1 반응을 모두 신청품군이 위약군과 ustekinumab군보다 유의하게 높았음.

UltIMMa-1(at week 16)		Risankizumab (n=304)	Ustekinumab (n=100)	Placebo (n=102)
PASI 90	No. of pts(%)	229(75.3%)	42(42.0%)	5(4.9%)
	difference(95%CI)	-	33.5%(22.7-44.3)*	70.3%(64.0-76.7)*
sPGA 0 or 1	No. of pts(%)	267(87.8%)	63(63.0%)	8(7.8%)
	difference(95%CI)	-	25.1%(15.2-35.0)*	79.9%(73.5-86.3)*

UltIMMa-2(at week 16)		Risankizumab (n=294)	Ustekinumab (n=99)	Placebo (n=98)
PASI 90	No. of pts(%)	220(74.8%)	47(47.5%)	2(2.0%)
	difference(95%CI)	-	27.6%(16.7-38.5)*	72.5%(66.8-78.2)*
sPGA 0 or 1	No. of pts(%)	246(83.7%)	61(61.6%)	5(5.1%)
	difference(95%CI)	-	22.3%(12.0-32.5)*	78.5%(72.4-84.5)*

*p<0.0001

- 그 외 유효성 평가지표로서, 12주 후 PASI 75 반응률, sPGA 0또는1 반응을, 16주 후 PASI 100 반응률, sPGA 0 반응률, 건선 통증 점수(Psoriasis Symptom Scale, PSS²¹⁾) 0 반응률, 삶의 질 지수(Dermatology Life Quality Index, DLQI²²⁾) 0 또는 1 반응을 또한 두 시험 모두에서 신청품군이 위약군 및 ustekinumab군보다 유의하게 높았음.
- 두 시험 모두 위약군은 16주차에 신청품으로 교체투여 하였으며, 52주차의 PASI, sPGA, DLQI, PSS반응은 신청품 지속투여군과 유사하였음.
- 52주차의 PASI 75, PASI 90, PASI 100, sPGA 0또는1, sPGA 0, DLQI 0또는1, PSS 0 반응률은 두 시험 모두 신청품 지속투여군이 ustekinumab 군보다 유의하게 높았음.
- 이상반응은 치료군간 유사하게 나타났으며²³⁾ 상기도감염이 가장 흔하게

20) static Physician Global Assessment, 총체적인 건선 증상을 의사가 평가한 지수. 0 = clear, 1 = almost clear, 2 = mild, 3 = moderate, 4 = severe

21) Psoriasis Symptom Scale, 지난 24시간의 통증, 홍반, 가려움, 작열감의 정도를 평가하여 나타낸 건선 환자의 통증지표로, 0~16의 값을 가지며, 통증이 심할수록 높은 값을 나타냄.

22) Dermatology Life Quality Index, 피부질환자의 삶의 질 측정도구로 통증, 일상생활, 사회활동 등 삶의 질 관련 문항으로 구성됨. 0~30의 값을 가지며, 질환의 영향이 클수록 높은 값을 나타냄.

23) 16주까지 모든 이상반응 UltIMMa 1 신청품군 49.7%(151/304), ustekinumab군 50.0%(50/100), 위약군 51.0%(52/102)

UltIMMa 2 신청품군 45.6%(134/294), ustekinumab군 53.5%(53/99), 위약군 45.9%(45/98)

16주~52주 모든 이상반응 UltIMMa 1 신청품군 61.3%(182/297), ustekinumab군 66.7%(66/99), 위약→신청품 교체투여군 67.0%(65/97)

UltIMMa 2 신청품군 55.7%(162/291), ustekinumab군 74.5%(70/94), 위약→신청품 교체투여군 64.9%(61/94)

나타남²⁴⁾. 16주차까지의 중증 이상반응은²⁵⁾ UltIMMa 1, UltIMMa 2 각각 신청품 군에서 2.0%(6/304), 2.4%(7/294), ustekinumab군에서 3.0%(3/100), 6.1%(6/99), 위약군에서 4.9%(5/102), 1.0%(1/98)에서 나타남²⁶⁾.

○ [Adalimumab 대조 3상]²⁷⁾ 18세 이상의 중등도-중증²⁸⁾ 만성 판상 건선 환자를²⁹⁾ 대상으로 신청품군(n=301)과 adalimumab군(n=304)으로 1:1 무작위 배정하여 시행한 다기관, 이중맹검, 활성약대조 3상 임상시험 결과,

- 1차평가지표인 16주 후 PASI 90 반응률과 sPGA 0 또는 1 반응률 모두 신청품군이 adalimumab군보다 유의하게 높았으며(신청품군, adalimumab군 각각 PASI 90 반응률(n/n) 72%(218/301), 47%(144/304), p<0.0001; sPGA 0 또는 1 반응률(n/n) 84%(252/301), 60%(183/304), p<0.0001), 신청품군의 반응은 44주차까지 대체적으로 유지됨(data not shown).

▪ 그 외 유효성 평가지표로 PASI 75, PASI 100, sPGA 0, DLQI 0 또는 1 반응률 또한 신청품군이 adalimumab군보다 유의하게 높았음.

- Adalimumab군 중 16주차에 PASI 50 ~ PASI 90의 반응을 보인 환자들은 다시 신청품 교체투여군(n=53)과 adalimumab 지속투여군(n=56)으로 무작위배정하였으며, 재 무작위배정 군의 시험 44주차 PASI 90 또한 1차평가지표로 설계함.

▪ 재무작위배정 시험 결과, 44주차의 신청품 교체투여군의 PASI 90 반응률이 adalimumab 지속투여군보다 유의하게 높았음(44주차 PASI 90 반응률(n/n) 신청품 교체투여군 66%(35/53), adalimumab 지속투여군 21%(12/56), p<0.0001). 재무작위배정 환자들의 44주차 PASI 100, sPGA 0 또는 1, sPGA 0, DLQI 0또는 1 반응률 또한 신청품 교체투여군이 adalimumab 지속투여군보다 유의하게 높았음.

- Adalimumab군 중 16주차에 PASI 50 이하의 반응을 보인 환자들은 모두 신청품으로 교체투여 하였으며(n=38) 이중 44주차에 61%(23/38)의 환자가

24) 16주차까지 감염 UltIMMa 1 신청품군 24.7%(75/304), ustekinumab군 20.0%(20/100) 위약군 16.7%(17/102)
UltIMMa 2 신청품군 19.0%(56/294), ustekinumab군 20.2%(20/99) 위약군 9.2%(9/98)

25) grade 3 or grade 4 on Rheumatology Common Toxicity Criteria

26) 16주~52주 심각한 이상반응 UltIMMa 1 신청품군 4.4%(13/297), ustekinumab군 1.0%(1/99), 교체투여군 1.0%(1/97)
UltIMMa 2 신청품군 1.7%(5/291), ustekinumab군 1.1%(1/94), 교체투여군 5.3%(5/94)

27) Reich et al, Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial, Lancet 2019;394:576-86

28) PASI 점수 12점 이상, 체표면적 10%이상, sPGA 3 이상이며 광선치료 또는 전신치료 대상

29) 무작위배정 직전 타 건선 치료제를 투약하지 않은 환자로, 약제별 미투약 기간은 다음과 같음. 전신면역작용제(cyclosporine, MTX, corticosteroids, cyclophosphamide 등), 전신 건선치료제(retinoids, fumarates 등), 광학치료(PUVA) 무작위배정 30일 이내 경험 없음; etanercept 6주 이내/infliximab 12주 이내/ixekizumab 4개월 이내/secukinumab, ustekinumab 6개월 이내 경험 없음; guselkumab, adalimumab 투약경험 없음 등

PASI 90 반응을, 63%(24/38)의 환자가 sPGA 0 또는 1 반응을 나타냄.

- [일본인 대상 위약 대조 2/3상]³⁰⁾ 20세 이상의 중등도-중증³¹⁾ 만성 판상 건선 환자를 대상으로 신청품 75mg군(n=58)과 150mg군(n=55), 위약군(n=58)으로 무작위배정하여³²⁾ 시행한 단일국가, 다기관, 이중맹검, 위약대조 임상시험 결과,
 - 1차평가지표인 16주 후 PASI 90 반응률은 신청품군이 위약군보다 유의하게 높았음(신청품 75mg군 75.9%, 신청품 150mg군 74.5%, 위약군 1.7%, P<0.001)
 - 16주차 PASI 반응의 평균은 75mg군 96.7%, 150mg군 95.9%였으며, 그 외 유효성 평가 지표로서 16주 후 PASI 75, PASI 100, sPGA 0 또는 1 반응을 또한 신청품군이 위약군보다 유의하게 높았음.
 - 16주차에 위약군은 초기 무작위배정에 따라 52주차까지 신청품 75mg 또는 150mg으로 교체투여 하였으며, 교체투여 후 PASI 반응이 증가함.
 - 52주차에 신청품 지속투여군의 PASI 90은 75mg군 86.2%, 150mg군 92.7%에서, PASI 100은 75mg군 43.1%, 150mg군 41.8%에서 나타남.
 - 16주차에서 이상반응은 75mg군, 150mg군, 위약군에서 각각 52%(30/58), 56%(31/55), 57%(33/58)에서 나타났으며, 심각한 이상반응은 각각 3%(2/58), 4%(2/55), 2%(1/58)에서 나타남. 심각한 과민반응이나 결핵, 사망은 모두 나타나지 않았음.
- [네트워크 메타분석1]³³⁾ 성인의 중등도-중증 판상 건선 환자에서 건선 치료제의 도입기 PASI 90 반응률 등을 나타낸 무작위배정 임상시험을 선정하여³⁴⁾, 분석에 적합한 113건으로 네트워크 메타 분석을 시행한 결과,

30) Ohtsuki et al, Efficacy and safety of risankizumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Result from the SustalMM phase 2/3 trial, Journal of Dermatology 2019; 46: 686-694

31) PASI 점수 12점 이상, 체표면적 10%이상, sPGA 3 이상이며 전신치료 또는 광선치료 대상

32) 위약군은 16주 후 신청품 투약을 계획하였으며, 신청품 투약시 75mg과 150mg 두 군으로 진행하여 총 4군으로 무작위배정함.

33) Sbidian et al, Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 1. Art. No.: CD011535.

34) 140건 선정

Sbidian(2020)	RR(95%CI)		
	PASI 75	PASI 90	sAE
Biologics vs Risankizumab			
Infliximab	하단 RIS RR 참조	1.07(0.72-1.58)	1.86(0.85-4.08)
Ixekizumab	1.06(0.81-1.39)	1.02(0.85-1.22)	1.83(0.96-3.49)
Secukinumab	1.03(0.79-1.34)	하단 RIS RR 참조	하단 RIS RR 참조
Risankizumab vs Biologics			
vs Infliximab	1.08(0.72-1.46)	상단 BIO RR 참조	상단 BIO RR 참조
vs Guselkumab	1.10(0.82-1.48)	1.07(0.92-1.25)	0.61(0.29-1.26)
vs Secukinumab	상단 BIO RR 참조	1.15(0.99-1.34)	0.58(0.29-1.14)
vs Ustekinumab	1.15(0.94-1.40)	1.61(1.41-1.85)	0.67(0.41-1.10)
vs Placebo	12.66(10.23-15.66)	27.67(22.95-33.49)	0.60(0.37-0.96)

- PASI 90 달성률은 신청품이 포함된 IL-23 억제제(risankizumab, guselkumab), IL-17 억제제(ixekizumab, secukinumab), infliximab이 ustekinumab, adalimumab, etanercept보다 유의하게 높았으며, 신청품의 PASI 90 달성률은 infliximab, ixekizumab, guselkumab, secukinumab과 유의한 차이가 나타나지 않았음³⁵⁾.
- PASI 75 달성률에서, 신청품, secukinumab, ixekizumab은 adalimumab, etanercept보다 유의하게 높았으며³⁶⁾, 신청품, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, guselkumab, infliximab 사이에는 PASI 75 달성률에 유의한 차이가 나타나지 않았음.
- 심각한 이상반응 발현은 생물학적제제간에 유의한 차이가 나타나지 않았고, 신청품의 경우 위약보다 유의하게 낮았음.
- [네트워크 메타분석²]³⁷⁾ 성인의 중등도-중증의 판상 건선환자에서 허가사항 함량으로 투여한 생물학적 제제의 도입기 PASI 반응 등을 나타낸 무작위배정 임상시험을 대상으로, 77편을 선정하여 네트워크 메타 분석을 시행한 결과,
 - 신청품과 ixekizumab은 secukinumab보다 유의하게 높은 PASI 반응률을 나타냈으며, 신청품과 ixekizumab, secukinumab, guselkumab은 ustekinumab, adalimumab, etanercept보다 유의하게 높은 PASI 반응률을 나타냄.
 - 신청품과 guselkumab, ixekizumab의 PASI 반응률은 유의한 차이가 나타나지 않았음.

35) PASI 90 달성률에서 infliximab, ixekizumab, risankizumab, guselkumab은 서로 유의한 차이가 나타나지 않았음. Secukinumab의 PASI 90 달성률은 infliximab, risankizumab, guselkumab과는 유의한 차이가 없었으나 ixekizumab보다 유의하게 낮았음(RR(95% CI) 1.17(1.01-1.36))

36) Ustekinumab, guselkumab의 PASI 75는 etanercept보다 유의하게 높았으나 adalimumab과는 유의한 차이가 나타나지 않았음.

37) Sawyer et al, Assessing the relative efficacy of interleukin17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response, 2019, PLoS ONE 14(8):e0220868

Sawyer(2019)	RR(95%CI)		
	PASI 75	PASI 90	PASI 100
Biologics vs Risankizumab			
Secukinumab	0.94(0.87-0.98)	0.88(0.77-0.96)	0.78(0.62-0.93)
Guselkumab	0.97(0.91-1.01)	0.94(0.83-1.03)	0.88(0.71-1.05)
Ixekizumab	1.01(0.97-1.05)	1.01(0.93-1.11)	1.03(0.86-1.23)
Risankizumab vs Biologics			
vs Ustekinumab	1.27(1.13-1.53)	1.62(1.33-2.11)	2.39(1.79-3.42)

- [네트워크 메타분석3]³⁸⁾ 성인의 중등도-중증 판상 건선 환자에서 면역요법의 무작위배정 임상시험을 대상으로³⁹⁾, 3상 시험 47건을 선정하여 시행한 네트워크 메타분석 결과,

ICER (2019)	Risankizumab RR(95%CI)							
	Ixekizumab	Guselkumab	Secukinumab	Infliximab	Adalimumab	Ustekinumab	Etanercept	Placebo
PASI 75	1.00 (0.96-1.05)	1.02 (0.96-1.08)	1.07 (1.02-1.14)	1.12 (1.04-1.22)	1.26 (1.17-1.38)	1.26 (1.18-1.37)	1.74 (1.54-1.98)	16.54 (12-23.47)
PASI 50	1.00 (0.98-1.02)	1.00 (0.99-1.03)	1.03 (1.01-1.06)	1.05 (1.02-1.09)	1.10 (1.07-1.16)	1.11 (1.07-1.16)	1.32 (1.23-1.43)	6.22 (4.84-8.14)
PASI 90	1.01 (0.91-1.11)	1.03 (0.92-1.16)	1.16 (1.04-1.30)	1.25 (1.09-1.47)	1.54 (1.36-1.80)	1.56 (1.39-1.78)	2.62 (2.19-3.16)	55.87 (37.9-83.9)

- 신청품의 도입기 PASI 반응률은 secukinumab 등 보다 유의하게 높았으나, ixekizumab, guselkumab과는 유의한 차이가 나타나지 않았음.
- Guselkumab과 risankizumab 등의 임상시험에서, 도입기(10-16주)와 장기(48-52주) 이상반응은 유사한 경향을 나타냄. 비교연구의 경우 위약을 포함하여 두 군간 유사한 경향의 이상반응을 나타냄.
- [네트워크 메타분석4]⁴⁰⁾ 성인의 중등도-중증 판상 건선 환자에서 IL 저해제의 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험을 대상으로 28건을 선정하여 네트워크 메타분석을 시행한 결과,

Bai(2019)	RR(95%CI)		
	PASI 75	PASI 100	sAE
Risankizumab vs Biologics			
vs Placebo	13.61(11.17-16.59)	56.15(27.10-116.37)	0.49(0.21-1.14)
vs Ustekinumab 45mg	1.24(1.12-1.37)	2.28(1.48-3.50)	0.51(0.24-1.09)
vs Secukinumab 300mg	0.75(0.50-1.12)	1.23(0.33-4.55)	0.38(0.12-1.18)
vs Ixekizumab 80mg Q2W	0.73(0.50-1.07)	0.69(0.19-2.54)	0.46(0.15-1.37)
vs Guselkumab 100mg	1.26(0.83-1.83)	1.28(0.37-4.46)	0.44(0.14-1.45)

- 신청품은 위약 및 ustekinumab보다 높은 PASI 달성률을 나타냈지만 다

38) Institute for Clinical and Economic Review, Targeted Immunomodulators for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Effectiveness and Value Condition Update Evidence Report, June 12, 2018<제약사 추가 제출>

39) 53건 선정

40) Bai et al, Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23 and IL-23 Inhibitors Brodalimumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildarakizumab and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, Journal of Immunology Research Volume 2019, Article ID 2546161

른 IL 저해제와는 유의한 차이를 나타내지 않았음.

- [네트워크 메타분석5]⁴¹⁾ 중등도-중증의 성인 만성 판상 건선환자에서 IL-23저해제의 안전성과 유효성을 평가한 무작위배정 이중맹검 임상시험을 대상으로 13편을 선정하여 네트워크 메타 분석을 시행한 결과,
 - PASI 75 달성률은 신청품이 ustekinumab, 위약대비 유의하게 높았으며, adalimumab, guselkumab과는 유의한 차이가 나타나지 않았음⁴²⁾.

Xu(2019)	RR(95%CI)	
	PASI 75	AE(any)
Risankizumab vs Ustekinumab		
vs Ustekinumab	3.08(1.86-4.84)	2.28(0.93-5.33)
Biologics vs Risankizumab		
Placebo	0.02(0.01-0.03)	0.43(0.37-1.64)
Adalimumab	0.55(0.27-1.18)	1.00(0.77-1.15)
Guselkumab	1.81(0.84-3.67)	1.27(0.90-1.32)

(5) 학회의견

- 관련 학회에서⁴³⁾, 신청품은 전통적인 건선 치료에 반응이 부족한 중등도-중증 건선 환자에게 효과적인 치료법으로, TNF- α 저해제, IL-12/23억제제, IL-17억제제 등에 반응이 부족한 경우에도 효과를 보일 수 있을 것으로 기대되며, 투약 간격이 12주로 길어 환자 순응도 측면에서 장점이 있는 약제라는 의견임.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 “광선요법 또는 전신치료요법(생물학적 요법 포함)을 필요로 하는 중등도에서 중증의 성인 판상 건선의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 guselkumab, ixekizumab 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

41) Xu et al, Treatment of plaque psoriasis with IL-23p19 blockers: A systematic review and meta-analysis, International Immunopharmacology;75(2019)105841

42) 신청품과 adalimumab을 비교한 임상시험(2019 Reich et al.)이 포함되지 않은 결과임.

43) 대한피부과학회()

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회 (일자: 2020년 2월 19일)

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

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 7개국(미국, 일본, 프랑스, 독일, 스위스, 영국, 이탈리아)의 약가집에 수재되어 있음.
- 신청품은 영국(NICE, Patient Access Scheme(PAS) 적용), 스코틀랜드(SMC, PAS 적용), 호주(PBAC, Special Price Arrangement(SPA)적용)에서 급여를 권고하고 있으며, 캐나다(CADTH)에서 가격 인하시 급여를 권고함.