

# 싱케어주(레슬리주맙)((주)한독테바)

## 가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1 바이알(10ml) 중 reslizumab 100mg
제형 및 성상	무색 내지 연황색의 맑거나 약간 탁한 액체가 무색투명한 유리바이알에 든 주사제
효능·효과	성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 다음의 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법 - 치료 시작 시 혈중 호산구 수 400cells/ $\mu$ l
용법·용량	이 약은 반드시 점적 정맥주입(intravenous infusion) 해야 한다. 이 약은 급속 정맥주입(intravenous push) 또는 급속 정맥주사(intravenous bolus)로 투여해서는 안 된다. 3mg/kg으로 4주에 1회, 20~50분간 점적 정맥주입 하는 것이 권장된다. 만약 환자가 아나필락시스를 포함한 중대한 전신반응을 나타낼 경우 즉시 투여를 중단해야 한다.
의약품 분류	기타의 호흡기관용약(229): 전문, 희귀의약품
품목허가일	2017년 9월 4일

### (1) 대상 질환의 특성

#### □ 대상 질환의 특성

##### ○ 중증 천식<sup>1)</sup>

- (난치성 천식) 중간 또는 고용량의 흡입스테로이드와 다른 조절제 또는 유지 용량의 경구스테로이드를 사용하는데도 불구하고 여전히 조절되지 않는 경우 또는 증상 조절 및 악화 위험 감소를 위하여 고용량 흡입스테로이드 이상의 치료가 필요한 경우
- (중증 천식, severe asthma) 난치성 천식 중 치료에 대한 순응도가 좋고 천식증상의 악화에 기여하는 요인을 모두 치료하고 있으며, 고용량 흡입스테로이드-지속형 베타작용제 복합제를 최적화하여 사용하고 있음에도 천식 증상이 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화되는 경우
- (치료 전략) 중증 천식으로 진단된 환자는 염증형태에 따른 표현형을 평가하여, 2형 염증반응을 동반한 중증 천식인 경우 생물학적 제제 추가를 고려하고, 그렇지 않은 경우에는 비생물학적 제제 추가를 고려함.

##### ○ 약물 유지치료<sup>2)3)</sup>

- (치료 목표) 천식 조절상태 도달과 정상적인 일상 활동의 유지, 천식에 의한 사망, 급성 악화, 지속적인 기류제한, 약물 부작용의 최소화임.
- (치료 약물) 다음과 같은 세 범주로 분류할 수 있음.
  - 질병조절제: 천식 조절을 위해서 규칙적으로 사용하는 약물. 기도 염증, 천식 증상, 급성 악화, 폐기능 저하의 위험을 감소시킴.
  - 증상완화제: 천식 증상이 발생하였을 때 증상 경감을 위하여 사용됨. 증상완화제가 필요하지 않을 정도로 천식 조절 상태를 잘 유지하는 것이 천식 치료의 목표임.
  - 중증 천식 조절을 위한 추가 약물: 고용량의 질병조절제를 사용함에도 불구하고 증상이 지속되거나 급성 악화가 있을 때 추가할 수 있는 치료제임.

1) 천식 진료지침 5차 개정. 대한결핵및호흡기학회 (2022).

2) 한국천식진료지침, 대한천식알레르기학회 (2021)

3) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023 Global Initiative for Asthma(GINA).

## (2) 약제 특성

- 신청품은 성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법으로 허가받은 Interleukin-5(IL-5) 길항제인 단클론 항체임<sup>4)</sup>.
  - 호산구의 성장과 분화, 활성화 및 생존에 주요한 역할을 하는 IL-5에 특이적으로 결합하여 IL-5가 세포 표면 수용체에 결합하는 것을 방해함으로써 호산구의 생성과 활성을 억제함.

## (3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서<sup>5)6)7)8)9)10)11)12)</sup>에서 “성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법”에 사용하는 약제로 언급됨.
  - 국내외 임상진료지침<sup>13)14)15)16)</sup>에 따르면, 4단계 치료로 조절되지 않는 중증 호산구성 천식에서 신청품은 5단계 추가(add-on) 치료로서 권고됨 (Evidence A).

## (4) 임상시험 결과

- [Systematic Review<sup>①</sup>]<sup>17)</sup> 기존 치료에 반응하지 않는 중증 호산구성 성인 및 소아 만성 천식환자(n=약7600)에서 IL-5 치료제의 천식악화, HRQoL, 폐기능에 대한 효과를 비교하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행

4) Current Medical Diagnosis & Treatment, 61e. (2022)

5) Goldman-Cecil Medicine. 26th edition. (2020)

6) Middleton's Allergy: Principles and Practice. Ninth Edition (2020)

7) Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 6e (2022)

8) Basic & Clinical Pharmacology, 15e. (2021)

9) Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine 7e (2022)

10) Immunotherapies for Allergic Disease (2020)

11) Current Medical Diagnosis & Treatment, 61e. (2022)

12) Textbook of Allergy for the Clinician, Second ed. (2021)

13) 천식 진료지침 5차 개정. 대한결핵및호흡기학회 (2022).

14) 한국천식진료지침, 대한천식알레르기학회 (2021)

15) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023 Global Initiative for Asthma(GINA).

16) British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. 2019.

17) Farne HA et al. Anti-IL-5 therapies for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Jul 12;7(7):CD010834.

한 결과, 17개의 연구가 분석에 포함되었으며, 이 중 reslizumab 연구는 5편임.

- 항 IL-5 치료제들은 기존 치료로 잘 조절되지 않는 (전년도 2회 이상 악화 또는 ACQ 점수 1.5 이상) 중증 호산구성 천식 환자에서 임상적으로 의미있는 천식 악화 (전신 코르티코스테로이드 3일 이상 치료) 비율을 절반 정도 감소시켰으며, 이 중 reslizumab IV의 Rate Ratio(RR)는 0.43로 분석됨(95% CI 0.33 to 0.55; high-certainty evidence).

○ **[Systematic Review②]<sup>18)</sup>** 조절되지 않는 호산구성 천식 환자(n=1366)에서 신청품의 위약 대비 유효성과 안전성을 평가하기 위하여 신청품의 위약대조 RCT 임상시험을 대상으로 체계적 문헌고찰 및 메타 분석을 수행한 결과, 5개의 RCT를 포함한 4편의 문헌이 분석에 포함됨.

- 신청품은 위약 대비 천식 악화를 통계적으로 유의하게 감소시켰으며 (OR=0.46, 95% CI 0.35-0.59, p<0.00001), FEV1 (SMD=0.16, 95%CI 0.10 to 0.23), ACQ<sup>19)</sup> 점수 (SMD= -0.26, 95%CI -0.36 to -0.16, p<0.00001)와 혈중 호산구수 (SMD= -475.62, 95%CI -528.41 to -422.83, p <0.00001) 를 통계적으로 유의하게 개선함.

○ **[Study 3082/3083]<sup>20)</sup>** 전년도 1회 이상 악화 발생 및 혈중 호산구 수 400cells/ $\mu$ l 이상의 중간/고용량 흡입 스테로이드 기반 치료에 조절되지 않는 12-75세의 천식 환자를 대상으로 한 쌍의, 다기관, 이중맹검, 평행군, 무작위 위약대조 3상 시험결과,

- 1차 유효성 변수인 임상적 천식 악화의 연간 빈도는 두 연구 모두에서 위약군 대비 신청품군이 통계적으로 유의하게 감소됨(study 1: RR 0.50 [95% CI 0.37-0.67]; study 2: 0.41 [0.28-0.59]; both p<0.0001).
- 2차 유효성 변수 분석 결과, 두 시험 모두에서 4주째 1차 치료 평가 시, 위약군 대비 신청품군에서 FEV1의 개선을 분명히 나타냈으며, 이는 16주 및 52주까지 유지되었고, AQLQ·ACQ-7·ASUI 점수 모두 위약군 대비 신청품군에서 4주, 16주 및 52주째까지 통계적으로 유의하게 개선된 결과를 보임.

18) Jinfeng Li, et al. The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. Journal of Asthma 2017;54(3):300-307

19) ACQ: Asthma Control Questionnaire

20) Castro M, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med 2015 May;3(5):355-66.

- 안전성 분석 결과, 신청품군에서 흔하게 나타난 이상반응은 위약군과 유사하였으며, 가장 흔한 이상반응으로는 천식 증상 악화(study 1: 위약군 52% 신청품군 40%; study 2: 위약군 51% 신청품군 29%), 상부 호흡기 감염(13%, 16%; 7%, 3%), 비인두염(14%, 11%; 24%, 19%) 등이 관찰됨.
- [Study 3081]<sup>21)</sup> 중간 용량 이상의 ICS 사용에도 적절히 조절되지 않는 혈중 호산구 수치 400cells/ $\mu$ l 이상인 12세 이상의 천식 환자(n=315)를 대상으로 한 무작위배정, 이중맹검, 다기관, 위약 대조, 평행군, 고정-용량, 3상 임상시험 결과,
- 1차 평가지표인 16주 후 위약군 대비 FEV1 평균변화량 차이는 신청품 3.0mg/kg군에서 위약군 대비 유의한 개선을 보였음.
  - 한 가지 이상의 이상반응을 경험한 환자의 비율은 신청품 3.0mg/kg 군 (59%)에서 위약군(63%) 보다 더 적게 나타났으며, 치료 관련 이상반응은 신청품 3.0mg/kg 군에서 12%, 위약군에서 8%로 보고됨.
- [Study 3084]<sup>22)</sup> 중간용량 이상의 ICS 사용에도 천식증상이 적절히 조절되지 않는 성인 환자(ACQ-7 score $\geq$ 1.5)를 대상으로 (n=492) 한 무작위배정, 이중맹검, 다기관, 위약대조 3상 임상시험 결과,
- 1차 평가지표인 16주 후 위약군 대비 FEV1 평균변화량 차이는 신청품군에서 위약군 대비 유의한 개선을 보이지 못함 (255mL vs 187mL, p=0.17). 다만, 혈중 호산구 수치 400 cells/ $\mu$ l 이상 하위군을 대상으로 분석한 결과는 신청품군에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선이 있었음 (272mL vs 2mL, p=0.046).
  - 한 가지 이상의 이상반응을 경험한 환자의 비율은 신청품군(55%)에서 위약군(74%) 보다 더 적게 나타났으며, 치료와 관련이 있는 것으로 고려된 이상반응(7% vs 16%) 및 이상반응으로 인한 중단(8% vs 12%) 또한 신청품군에서 위약군 보다 적게 나타남.

21) Bjermer et al. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma with Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. Chest. Oct 2016;150:789-798

22) Corren et al. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients with Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. Chest. 2016;150(4):799-810.

## (5) 학회의견

- 관련 학회의견<sup>23)24)</sup>에 따르면, 신청품은 임상시험에서 유의한 폐기능 및 천식증상 개선 효과가 확인되었으며, 다른 anti-IL5/5R 제제 등과 효과가 유사한 것으로 보이나 비교에는 불확실성이 있음. 또한, 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 천식 환자에서 호산구 수치가 400cells/ $\mu$ l 이상인 경우 우선적으로 선택 가능하다는 의견을 제시함.

## (6) 진료상 필수여부

- 신청품은 “성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 다음의 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법(치료 시작 시 혈중 호산구 수 400cells/ $\mu$ l)”에 허가 받은 약제로, 해당 적응증에 대체 가능한 치료법이 급여되고 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

## (7) 급여기준 검토결과

- 2023년 제3차 약제급여기준 소위원회(2023.3.17.)

구 분	세부인정기준 및 방법
[229] Reslizumab 주사제 (품명: 싱케어 주)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 1. 투여대상 ○ 성인 중증 호산구성 천식 환자 중 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드-장기지속형 흡입용 베타2 작용제 (ICS-LABA)와 장기지속형 무스카린 길항제(LAMA)의 투여에도 불구하고 적절하게 조절이 되지 않는 경우로서 다음의 조건을 모두 만족하는 경우 ※ ICS-LABA: Inhaled CorticoSteroids-Long Acting Beta-2 Agonist LAMA: Long Acting Muscarinic Antagonist - 다 음 - 1) 치료 시작 시 혈중 호산구 400 cells/ $\mu$ l 이상 2) 치료 시작 전 12개월 이내에 전신 코르티코스테로이드가 요구되는 천식 급성악화가 3번 이상 발생한 경우

23) 대한결핵및호흡기학회( )

24) 대한천식알레르기학회( )

구 분	세부인정기준 및 방법
	<p>2. 평가방법</p> <p>○ 동 약제 투여 전과 투여 후 매 1년마다 평가하여 다음 중 한 가지 이상을 만족하면서, 전반적인 천식조절을 확인한 환자에 대한 투여 소견서 제출 시 지속 투여를 인정함. (단, 임상증상 등을 고려하여 효과가 불충분하다고 판단되는 경우에는 1년 이내이더라도 치료효과를 평가할 수 있음.)</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>1) 천식 급성악화의 빈도가 치료 시작 전 대비 50% 이상 감소 2) 지속적인 경구용 코르티코스테로이드 치료가 필요한 환자의 경우 천식증상 조절을 개선하거나 유지하면서 경구용 코르티코스테로이드 용량을 치료 시작 전 대비 50% 이상 감소</p> <p>3. 중증 천식 환자에 사용하는 생물학적 제제(omalizumab, mepolizumab, reslizumab)간 병용투여는 급여 인정하지 아니함.</p> <p>4. 교체투여</p> <p>가. 중증 호산구성 천식 환자에 사용하는 생물학적 제제(mepolizumab, reslizumab)간 교체투여 및 동 약제에서 omalizumab으로의 교체투여는 인정하지 아니함.</p> <p>나. omalizumab 주사제 투여 후 동 약제로의 교체투여는 다음의 조건을 모두 만족하면서 투여소견서 첨부 시 사례별로 급여 인정함.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>1) omalizumab 주사제를 3-6개월 이상 사용하였음에도 효과가 불충분하거나 부작용으로 투약을 지속할 수 없는 경우 또는 복약순응도 개선의 필요성이 있는 경우 2) 동 약제의 투여대상 조건을 만족하는 경우</p>

## (8) 제외국 등재 현황

- 신청품 100mg/10ml 제형은 A7국가 중 3개국(미국, 영국, 스위스) 약가집에 수재되어 있음.
- 제외국 평가결과
  - NICE<sup>25)</sup>, CADTH<sup>26)</sup>에서 (조건부)권고 되었으며, SMC에서는 권고되지 않음<sup>27)</sup>

25) NICE(2017.10.4.) Reslizumab for treating severe eosinophilic asthma (TA479), Review of TA479 (2021.7.12)

26) CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (2017.3.22., 2019.3.)

27) SMC Resubmission: reslizumab 10mg/mL concentrate for solution for infusion (Cinqaero®): Published 2017.12.11.