[붙임]

약제 요양급여의 적정성 평가결과

mepolizumab 100mg

(누칼라오토인젝터주(메폴리주맙), (주)글락소스미스클라인)

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1 오토인젝터(1밀리리터) 중 mepolizumab 100mg

☐ **효능 · 효과**

1. 성인 및 청소년(12세 이상)에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 다음의 중증 호산구성 천식(SEA) 치료의 추가 유지 요법
   - 치료 시작 시 혈중 호산구 150 cells/㎕ 이상 또는
   - 치료 시작 전 12개월 이내에 혈중 호산구 300 cells/㎕ 이상
2. 성인에서 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)의 추가 유지 요법
3. 성인에서 과다호산구증후군(HES)의 추가 유지 요법(FIP1L1-PDGFRα 양성 환자 제외)

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2026년 제1차 약제급여평가위원회: 2026년 1월 15일

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2025년 11월 28일

※ 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

□ 평가금액 이하 수용 시 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “① 성인 및 청소년(12세 이상)에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 호산구성 천식(SEA) 치료의 추가 유지 요법”, “② 성인에서 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)의 추가 유지 요법”, “③ 성인에서 과다호산구증후군(HES)의 추가 유지 요법(FIP1L1-PDGFRα 양성 환자 제외)”에 허가받은 약제로,

- “① 중증 호산구성 천식(SEA)”의 경우, 신청품은 기등재된 동일성분의 누칼라주와 비교 시 오토인젝터로 제형이 변경되었으나, 대체약제 대비 임상적 효과에 차이가 있다고 보기 어렵고, 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하여 비급여함
  - 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(원/관) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있음
- “② 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)”의 경우, 신청품은 대체약제 대비 비용효과성이 불분명하여 허가사항 범위 내에서 환자가 약값 전액을 본인 부담함
- “③ 과다호산구증후군(HES)”의 경우, 임상적 유용성이 불분명하여 허가사항 범위 내에서 환자가 약값 전액을 본인 부담함
- 다만, 신청품은 협상이 필요함

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인 및 청소년(12세 이상)에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 다음의 중증 호산구성 천식(SEA) 치료의 추가 유지 요법”, “성인에서 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)의 추가 유지 요법”, “성인에서 과다호산구증후군(HES)의 추가 유지 요법(FIP1L1-PDGFRα 양성 환자 제외)에 허가된 약제로,
  - 중증 호산구성 천식(SEA)에는 mepolizumab 동결건조 제형, benralizumab, reslizumab, dupilumab 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움
  - 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA) 및 과다호산구증후군(HES)에는 생존을 위협할 정도의 심각한 질환 여부 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “성인 및 청소년(12세 이상)에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 다음의 중증 호산구성 천식(SEA) 치료의 추가 유지 요법”, “성인에서 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)의 추가 유지 요법”, “성인에서 과다호산구증후군(HES)의 추가 유지 요법(FIP1L1-PDGFRα 양성 환자 제외)에 허가된 약제로 IL-5를 표적으로 하는 인간화 단클론항체임.
- 교과서[1)2)3)4)5)6)7)8)]
  - 중증 호산구성 천식(SEA)
    - ✓ 신청품은 reslizumab과 더불어 IL-5에 결합하는 단클론항체이고 benralizumab은 IL-5 수용체에 결합하는 단클론항체로, 호산구를 빠르게 감소시킬 수 있는 약제로 소개됨
    - ✓ 또한 중등도-고용량의 ICS/LABA를 사용하는 환자 중 일반적으로 2번 이상의 악화를 경험하는 환자(경구용 스테로이드 투여가 필요하고 호산구 수≥300㎕인 환자)에서 악화 발생률을 50% 이상 낮출 수 있는 약제로 소개됨
  - 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)
    - ✓ 신청품 300mg의 월 1회 SC 투여에 대한 임상시험 결과로 placebo 대비 효과적인 약제로 언급되나, 심각한 질환에 대해서는 사용되기 어려우며, 부분적으로는 치료적 이익이 있을 수 있음을 언급함
    - ✓ Glucocorticoid + 면역억제제에 불응인 환자에 mepolizumab을 추가하면 재발률

이 감소하고 전신 glucocorticoid 의존도를 줄일 수 있으며, glucocorticoid 독성을 줄이기 위해, 지속적인 천식 또는 아토피 증상으로 인해 prednisone을 성공적으로 감량하지 못하는 환자에게는 조기 사용되어야 함을 언급함

- 과다호산구증후군(HES)
  - ✓ 일반적인 치료법(경구 스테로이드 또는 hydroxyurea 또는 interferon-α)이 실패한 경우 신청품이 고려될 수 있음. 신청품 300mg을 매 4주마다 투여하는 요법은 placebo 대비 효과적이며, 미국 FDA에서는 2020.9.25.에 HES 적응증에 대해 허가하였음
  - ✓ 전신 systemic corticosteroid가 주된 치료이며, mepolizumab이 유망한 표적 치료로 언급됨

- 임상진료지침
  - 중증 호산구성 천식(SEA)
    - ✓ (대한천식알레르기학회)[9] IL-5는 2형 사이토카인으로 호산구의 성장과 생존에 필수적임. IL-5 또는 그 수용체에 대한 항체 치료는 중증 호산구 천식 환자에서 추가할 수 있는 치료임. 우리나라에서는 18세 이상 성인에서 3가지 약물이 허가되었으며 메폴리주맙(mepolizumab)과 레슬리주맙(reslizumab)은 항IL-5항체이며 벤라리주맙(benralizumab)은 항IL-5수용체α 항체임. 메폴리주맙은 매달 100mg을 피하로 주사하며 중증 악화와 경구 스테로이드 사용 용량 감소 효과를 보임. 치료 효과는 최소 4개월 주사 후 평가하는 것을 추천하며 4.5년까지 장기간 사용한 연구에서 효과와 안전성이 유지되었음을 언급함
    - ✓ (대한결핵 및 호흡기학회)[10] 5단계에서는 전문가에 의뢰하여 표현형 평가와 부가적 치료를 고려할 것으로 언급하고 있으며, 부가적인 치료로 항IL-5/5R 치료가 언급됨. 중증 천식의 평가 및 관리 알고리즘에 따라 2형 염증성 천식이며 생물학적 제제의 투여가 가능한 상황일 경우, Anti-IL5/Anti-IL5R가 언급되고 있음. 항 IL-5 치료로 mepolizumab, reslizumab이 있고 IL-5 수용체에 대한 항체인 benralizumab이 있음. mepolizumab은 4주마다 100mg을 피하 주사하며, 고용량 흡입 스테로이드 혹은 경구 스테로이드를 투여함에도 지속적으로 객담 호산구가 상승되어 있는 환자에게 mepolizumab을 투여 시, 천식 악화의 빈도를 감소시키고 증상 조절을 호전시키며 삶의 질도 개선시킨 것으로 언급하고 있음
    - ✓ (GINA, 2025)[11] 중간 혹은 고용량의 ICS-LABA 혹은 유지용법 OCS 사용에도 증상이 지속되거나 악화되는 청소년과 성인 환자의 경우 난치성 천식으로 진단하고, 이후 최적화된 치료에도 천식이 조절되지 않는 경우 중증 천식으로 진단함. 이후 생물학적 지표가 2형 염증 반응을 시사하며 생물학적 제제 사용이 가능하고 적절한 경우 anti-IgE(omalizumab), anti-IL5/anti-IL5R(mepolizumab, reslizumab, benralizumab), anti-IL4R(dupilumab), anti-TSLP(tezepelumab)를

권고함. 치료에 잘 반응하는 경우 주기적으로 재평가하며 OCS 사용량 감소 및 중단을 권고하고, 잘 반응하지 않는 경우 다른 약제로 변경을 고려함

- 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)
  - ✓ (EULAR, 2022)[12] 재발성 또는 불응성의 EGPA 환자에서 장기나 생명을 위협하지 않는 관해유도를 위해 mepolizumab의 사용을 권고함. 장기나 생명을 위협하는 EPGA의 관해유도 후 유지요법으로 methotrexate, azathioprine, mepolizumab or rituximab을 고려해야 함. 재발 시 장기나 생명을 위협하지 않는 증상을 보인 환자에서 관해유도 후, 재발성 EGPA의 관해유지를 위해 mepolizumab의 사용을 권고함
  - ✓ (ACR, 2021)[13] 비중증의 활성 EGPA에서 글루코코르티코이드와 mepolizumab의 병용요법을 치료 옵션 중 하나로 권고하고 있으며, MTX 또는 azathioprine 또는 mycophenolate 또는 글루코코르티코이드 단독 사용 후에도 재발하는 경우 글루코코르티코이드와 mepolizumab의 병용을 권고함
- 과다호산구증후군(HES)
  - ✓ (SIAAIC, 2024)[14] 급성기 또는 재발성의 non myeloid-HES의 치료로 high dose steroid 사용 후 관해 또는 유지 치료로 steroid를 감량하여도 증상 조절이 충분하지 않거나 스테로이드 감량이 필요한 경우 mepolizumab을 매 4주마다 300mg SC 투여하도록 권고함

- 임상연구논문

① 중증 호산구성 천식(SEA) 3상 임상시험 3편, 단일군 장기 3b상 임상시험 1편은 누칼라주 심의 시 기검토[15]된 문헌으로, 신청품인 누칼라오토인젝터주는 기등재된 동일성분의 누칼라주와 약동학적으로 동등함

- [MENSA, 3상][16] 12-82세의 고용량 흡입 스테로이드 치료 및 3개월 이상의 증상 조절제 투여와 함께 전신 스테로이드 치료를 받는 동안 2번 이상의 천식 악화[17]가 지난 1년 안에 발생한 환자(n=580)를 대상으로 mepolizumab 75mg 정맥주사군(n=191), 100mg 피하주사군(n=194), 위약군(n=191)으로 1:1:1로 무작위 배정하여 32주 동안 4주 간격으로 투여하여 치료 종료 시점에서 각 시험군의 치료효과를 비교한 결과,
  - ✓ (1차 평가지표) 임상적으로 유의한 천식악화율은 mepolizumab 정맥투여군에서 환자당 연간 0.93, 피하주사군에서 환자당 연간 0.83, 위약군에서 환자당 연간 1.74임. 위약군 대비 정맥주사군의 천식 악화 감소율은 47%(95% CI, 28 to 60), 피하주사군은 53%(95% CI, 36 to 65)로 천식악화율이 통계적으로 유의하게 감소하였음($p<0.001$)
  - ✓ (2차 평가지표) 32주 시점에서 기관지 확장제 사용 전의 경우 위약군 대비 정맥투여군은 FEV1의 기저상태보다 100ml(p=0.02) 증가하였고, 피하투여군은

98ml(p=0.03) 증가함. 동일 시점에서 기관지 확장제 사용 후의 경우 위약군 대비 정맥투여군은 FEV1의 기저상태보다 146ml(p=0.003) 증가하였고, 피하투여군은 138ml(p=0.004) 증가하였음. 삶의 질이나 천식 조절 지표(ACQ-5 score)에서도 위약군 대비 유의미한 개선을 보였으며, 치료 중 전체 이상반응은 세 군 모두 유사하였음

- [SIRIUS, 3상][18] 치료 시작 전 최소 6개월 이상 전신 스테로이드 투여(prednisolone 5-35mg/day)를 받은 환자 중, 호산구성 염증이 있는 환자(n=135)를 대상으로 시험군(n=69)과 위약군(n=66)을 1:1 무작위 배정하여 매일 경구 스테로이드 투여용량을 줄여가면서 4주마다 신청품과 위약을 20주까지 투여하고 치료 후 20-24주 시점에서 신청품과 위약 대비 치료효과를 비교한 임상시험으로,
  - ✓ (1차 치료지표) 기저상태 대비 20-24주에서 경구 스테로이드 투여량의 감소 비율로, 시험군과 위약군에서 경구 스테로이드 투여량이 90-100% 감소한 환자의 비율(23% vs 11%) 및 70-90% 감소한 환자의 비율(17% vs 8%)이 시험군에서 더 높았고, 감소한 경구스테로이드 투여량이 없거나 천식 조절을 실패한 환자의 비율은 위약군(56%)이 시험군(36%)보다 높았으며 통계적으로 유의성 있는 차이([odds ratio]=2.39, [95% CI] = 1.25-4.65, p=0.008)를 보임. 기저상태 대비 경구 스테로이드의 투여량은 시험군에서 평균 50% 감소하였고, 위약군에서는 감소하지 않음(p=0.007)
  - ✓ (2차 치료지표) 시험군은 위약군 대비 경구 스테로이드 투여 중단 환자수를 제외한 모든 2차 치료지표에서 통계적으로 유의한 차이를 보임(p≤0.03). 천식의 급성 악화율은 시험군과 위약군에서 각각 1년당 1.44, 2.12로 분석([Rate ratio]=0.68, [95% CI]=0.47-0.99, p=0.04)되었으며, 천식 조절 지표(ACQ-5 score)의 개선은 2주차부터 관찰되어 24주까지 유지되었음(p=0.004). 위약군 대비 시험군에서는 혈중 호산구 수가 유의하게 감소하였음(p<0.001)
- [MUSCA, 3상][19] 12세 이상의 중증 호산구성 천식 환자(n=551)를 대상으로 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험을 시행한 결과,
  - ✓ (1차 평가지표) 시험군은 위약군 대비 치료 24주차에 SGRQ 점수[20]를 유의미하게 개선함(시험군 vs 위약군: -15.6 vs -7.9, 치료군 간 차이 -7.7[95% CI -10.5 to -4.9, p<0.0001])
  - ✓ (2차 평가지표) 시험군은 위약군 대비 치료 24주차에 ACQ-5 score를 유의미하게 개선함(시험군 vs 위약군: -0.8 vs -0.4, 치료군 간 차이 -0.4[95% CI -0.6 to -0.2, p<0.0001]). 시험군은 위약군 대비 연간 천식 악화율을 유의미하게 개선함(시험군 vs 위약군: 0.51 vs 1.21, 치료군 간 차이 0.42[95% CI 0.31 to 0.56, p<0.0001])
  - ✓ (안전성) 시험군의 70%, 위약군의 74%가 치료 중 하나 이상의 이상반응을 보였

으며, 시험군과 위약군 각각 11%, 9%에서 치료 관련 이상반응을 보고함. 시험군과 위약군 모두에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통과 비인두염이었으며, 전신 및 주사 부위 국소 반응은 치료군 간 유사함

- [COSMEX, 3상][21] 중증 호산구성 천식 환자에서 mepolizumab의 장기 유효성 및 안전성을 평가하기 위해 이전에 MENSA 또는 SIRIUS 연구를 완료한 환자 중 가장 심각한 형태[22]의 중증 호산구성 천식 환자(n=339)를 대상으로 공개, 다기관, 단일군, 172주 동안의 장기 3b 임상 시험을 시행한 결과,
  - ✓ (유효성평가) 치료 기간 중 연간 천식 악화율은 0.93(95% CI 0.81-1.06)이었고, MENSA 연구 이후 지속적으로 연구에 참여한 환자들은 여러 연구(MENSA, COSMOS, COSMEX)에 걸쳐 mepolizumab 치료로 천식 악화 빈도가 감소함. SIRIUS 연구 이후 지속적으로 연구에 참여한 환자들은 여러 연구(SIRIUS, COSMOS, COSMEX)에 걸쳐 mepolizumab 치료로 일일 OCS 복용량이 감소함
  - ✓ (안전성평가) 전체 환자 중 93%가 치료 중 이상반응을 보고하였으며, 이 중 15%가 치료와 관련된 이상반응으로 판단됨. 치료를 중단한 환자는 이상반응으로 인한 중단 1%, 효과불충분으로 인한 중단이 0.6%이며, 치료 중 2명의 사망자가 발생하였으나 이는 mepolizumab과는 관련이 없는 것으로 판단됨
- [메타분석, I. Agache, et al][23] 중증 호산구성 천식 환자에서 표준 치료와 비교하여 omalizumab, benralizumab, reslizumab, mepolizumab, dupilumab의 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 메타분석 결과, 총 19건[24]의 임상 연구가 포함됨
  - ✓ (유효성평가) 모든 생물학적 제제는 악화 빈도를 감소시킴(Incidence rate ratio, IRR(악화발생률 비율)). mepolizumab, benralizumab, dupilumab은 경구 코르티코스테로이드의 1일 용량을 감소시킨 약제임

	mepolizumab	benralizumab	reslizumab	omalizumab	dupilumab
IRR (95% CI)	0.49 (0.38-0.66)	0.53 (0.39-0.72)	0.46 (0.37-0.58)	0.56 (0.40-0.77)	0.43 (0.32-0.59)

  - ✓ (안전성 평가) mepolizumab, benralizumab, reslizumab은 약제 관련 부작용을 약간 증가시킴

② 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)

- [MIRRA, 3상][25] 만 18세 이상의 최소 6개월 이상 재발성 또는 불응성의 EGPA로 진단받은 환자(무작위 배정 전 최소 4주 이상 안정적인 prednisolone 또는 prednisone을 복용(7.5-50.0mg/day), 단독 또는 면역억제제 병용)를 대상으로 한 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조 3상 임상시험 결과,
  - ✓ (1차 평가지표) 관해지속기간의 누적값은 시험군에서 위약군 대비 유의한 차이를 보임(24주 이상 관해지속 비율: 28% vs 3%, [odds ratio] 5.91, [95% CI] 2.68-13.03, p<0.001). 36주차 및 48주차 모두 관해에 도달한 환자의 비율은 시험

군에서 유의한 차이를 보임(32% vs 3%, [odds ratio] 16.74, [95% CI] 3.61-77.56, p<0.001). 첫 24주 내 관해에 도달한 후 52주까지 유지한 환자의 비율은 시험군에서 유의한 차이를 보임(19% vs 1%, [odds ratio] 19.65, [95% CI] 2.30-167.93, p=0.007). 관해에 도달하지 못한 환자의 비율은 시험군 47%, 위약군 81%임

- ✓ (2차 평가지표) 52주 기간 동안 첫 재발까지의 소요시간은 시험군에서 유의하게 길게 나타남(재발 발생률: 56% vs 82%, [Hazard ratio] 0.32, [95% CI] 0.21-0.50, p<0.001). 연간 재발률은 시험군이 위약군 대비 50% 낮게 나타남(1.14 vs 2.27, [rate ratio] 0.5, [95% CI] 0.36-0.70, p<0.001). 글루코코르티코이드 sparing 효과의 경우 48-52주차 평균 prednisolone 4mg/day 이하에 도달하는 환자군의 비율은 시험군이 위약군보다 높게 나타났으며(44% vs 7%), 완전히 중단한 환자도 시험군에서 더 많음(18% vs 3%). 전체 연구기간 동안 prednisolone 평균 일일 용량은 시험군에서 9.2mg, 위약군에서 13.5mg으로 나타남
- ✓ (안전성 평가지표) 이상반응 발생률은 두 군에서 유사하게 나타났으나(97% vs 94%), 중대한 이상반응은 위약군에서 더 흔하게 발생함(18% vs 26%). 흔한 이상반응은 두통, 비인두염, 관절통, 부비동염, 상기도 감염 등이며, 가장 흔한 중대한 이상반응은 천식 악화임. 전신 이상반응은 드물었으나 시험군에서 더 많이 발생하였고, 국소 주사부위 반응의 빈도는 유사하게 나타남

▪ [MIRRA OLE, 장기 3상][26] MIRRA study에 참여했던 18세 이상의 재발성/불응성 EGPA 환자 중 안정된 용량의 OCS를 복용 중인 환자(n=100)를 대상으로 안전성과 OCS 감량 효과를 분석한 3상, 다국가, open-label 연장 연구 결과,

- ✓ (유효성 평가) OLE 진입 시 OCS 중앙값은 10.0mg/day였으며, MIRRA baseline은 12.5mg/day임. 치료 후 OCS 중앙값은 지속적으로 감소하여 연구 종료 시점에서는 5.0mg/day를 복용함. mepolizumab의 장기투여는 임상적으로 지속적이고 의미있는 OCS 감량 효과를 보임
- ✓ (안전성 평가) 전체 이상반응(AE)은 100명 중 98명에서 보고되었으며, 그 중 43명은 치료 관련 이상반응으로 평가함. 중대한 이상반응(SAE)은 38명에서 발생하였으며, 그 중 6명은 치료 관련으로 분류됨. 가장 흔한 이상반응은 비강인두염(33%), 상기도감염(31%), 천식 악화(30%), 부비동염(30%), 기관지염(29%) 등이며, 치료 관련 이상반응으로는 주사부위 반응이 가장 흔함(10%). 치료 중단을 초래한 이상반응은 3명에서 발생하였으며, 심정지(1명), 대장암(1명), 근육통·관절통·저림(1명)으로 나타남. 특이관심이상반응(AESI)는 전신반응(알레르기, 과민반응 포함) 4명, 주사부위 반응 20명, 심각 또는 기회감염 3명, 신생물·악성종양 10명, 심혈관·혈전색전 사건 9명으로 나타남

③ 과다호산구증후군(HES)

- [Roufosse. F, et al, 2020][27] 만 12세 이상 환자 중 FIP1L1-PDGFRα 음성인 과다호산구증후군(HES)로 진단받은 지 6개월 이상 경과한 환자[28]를 대상으로 한 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 위약대조 3상 임상시험 결과,
  - ✓ (1차 평가지표) 시험군에서 1회 이상 질환 악화를 경험했거나 연구에서 조기 탈락한 환자의 비율은 위약군 대비 약 50% 낮음(28% vs 56%, p=0.002). 로지스틱 회귀분석에서도 일관된 결과([odds ratio] 0.28, [95% CI] 0.12-0.64, p=0.003)를 보였으며, 결측치 영향을 평가한 민감도 분석에서도 유사한 결과가 나타남. Post-hoc 분석에서도 질환 악화에 해당하는 환자 비율이 시험군에서 위약군 대비 유의하게 낮음(22% vs 43%, p=0.024, [odds ratio] 0.35, [95% CI] 0.15-0.85, p=0.02)
  - ✓ (2차 평가지표) 첫 번째 질환 악화의 발생 위험은 시험군에서 위약군 대비 66% 감소됨([hazard ratio] 0.34, [95% CI] 0.18-0.67, p=0.002). 20-32주의 기간 동안 질환 악화를 경험하거나 연구에서 중도 탈락한 환자 비율은 시험군이 위약군보다 낮음(17% vs 35%, [odds ratio] 0.33, [95% CI] 0.13-0.85, p=0.02). 질환 악화의 연간 발생률(annualized rate)은 시험군에서 0.5, 위약군에서 1.46으로 나타났으며, 시험군에서 66% 낮은 결과를 나타냄(p=<0.001)
  - ✓ (안전성 평가지표) 치료기간 동안 이상반응을 경험한 환자의 비율은 시험군 89%, 위약군 87%로 유사함. 중대한 이상반응은 시험군에서 19%, 위약군에서 15%로 보고되었으나 약물 관련성은 없는 것으로 평가됨. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 기관지염, 설사, 두통, 비인두염, 사지통증, 소양증, 비염, 상기도 감염 등이었음. 시험군에서 1건의 사망이 보고되었으나 약물과의 관련성은 없는 것으로 평가됨
- [장기, 3상] 12세 이상 FIP1L1-PDGFRα 음성의 HES 환자 중 직전 1년 내 2회 이상의 flare를 경험하고, 말초혈액 호산구 수가 1,000cells/㎕이상, 4주 이상의 안정적인 HES 치료 중인 환자(n=102)를 대상으로 한 장기 안전성과 임상적 유효성을 평가한 다기관 연구 결과,
  - ✓ (유효성 평가) flare의 연간 발생률(annualized flare rate)은 0.26건/년. OCS의 감량은 평균 2.3mg/day이며, 28%의 환자가 50% 이상의 감량을 달성함. 초기 OCS 복용량이 10mg/day 이상인 환자 중 37%의 환자가 7.5mg/day에 도달함
  - ✓ (안전성 평가) 65% 환자에서 이상반응이 발생하였고, 가장 흔한 이상반응은 설사(12%), 가려움(7%), 두통(6%), 구토(6%), 관절통(5%)이었음. 중대한 이상반응은 9%였으나 치명적인 사건은 발생하지 않음. 대표적인 중대 이상반응은 폐렴, C.difficile 대장염, 위장관 감염, 기관지 확장증 악화 등이며, 특이관심이상반응(AESI)의 경우 전신반응(3%), 주사부위 반응(6%), 기회감염(2%) 등임

- 급여기준 검토결과[29],

  ▪ 중증 호산구성 천식(SEA)

  ✓ 식약처 허가사항 반영한 12세 이상으로 확대 적용하는게 적절하다는 의견과 함께 질병 안정화 후에는 의료진 판단 하에 최대 6개월분까지 원외처방도 가능 하도록 하는 것이 바람직하다는 의견 제시함. 또한 IL-5/5R억제제 간의 교체투여 필요성과 교체투여 시 효과가 있다는 전문가 의견이 있었으나, 최근 전문가 자문회의 결과 교체투여의 근거가 충분하지 않고, 교체투여 허용 시에는 대상 범위 및 약제 기준 설정 등에 대한 추가 검토가 필요하다는 의견으로 현행 기준 유지가 타당하다고 검토된 바, 이번 급여기준(안)에는 교체투여 내용을 포함하지 않기로 함.

  ▪ 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)

  ✓ 투여 대상의 경우 rituximab과 중증도 차이 및 임상연구 근거로 장기·생명 위협 EGPA를 제외한 성인 재발성·불응성 EGPA로 투여 대상 설정하고, 재발성·불응성 정의는 MIRRA 연구와 동일하게 적용함. 평가 기간 및 지표의 경우 학회 의견 참고하여 6개월마다 BVAS 50% 이상 감소, prednisone 50% 이상 감소 또는 7.5mg 이하 유지, 24주간 재발 없음, 호산구 150cells/㎕ 미만 유지 중 하나 이상 충족 시 지속 투여하는 것으로 논의됨. 또한, 기존 누칼라주는 EGPA에 허가가 없어 동 신청품과 허가범위 및 급여기준이 달라 임상에서 사용 시 오해의 우려가 있으므로, 허가초과 사용 및 제형 간 교체가 불가함을 급여 기준에 명확히 할 필요가 있다는 의견 제시되었으나, 누칼라주 급여기준에 투여대상이 성인 중증 호산구성 천식 환자로 명시되어 있어 허가 외 사용 오해 소지는 없어 보여 급여기준에 명시하지 않음

  ▪ 과다호산구증후군(HES)

  ✓ 임상 근거가 부족하고 제외국 평가가 부재하여 현 단계에서는 급여 기준 설정하지 않는 것으로 논의됨

○ 비용 효과성

- 중증 호산구성 천식(SEA)

  ▪ 신청품과 대체약제의 직접비교 임상시험 자료는 없으나, 임상진료지침, 학회의견, 간접비교 등을 고려 시 대체약제 대비 신청품의 효과에 차이가 있다고 보기 어려우므로 투약비용 비교 대상에 해당함

  ▪ (대체약제) mepolizumab(누칼라주), benralizumab, reslizumab, dupilumab

  ✓ 허가사항과 급여기준에서 동등한 치료범위에 포함되며, 해당 적응증에 현재 사용되고 있는 동일 성분의 동결건조제형인 mepolizumab과 생물학적 제제인 reslizumab, benralizumab, dupilumab을 대체약제로 선정함

✓ 단, dupilumab은 2026년 1월 1일부터 급여기준이 확대되어 연간 청구량 산출이 불가함에 따라 투약비용 비교 시 제외함

- (소요비용)
- (위험분담제)

- 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)
  - 신청품과 대체약제의 직접비교 임상시험 자료는 없으나, 임상진료지침, 학회의견 등을 고려 시 대체약제 대비 임상적 유용성이 개선되었으나, 투약비용이 현저한 고가에 해당하여 경제성평가 대상에 해당함. 다만, 제약사는 질환의 특성 및 임상적, 역학적 근거를 고려 시 경제성평가 모형 구축이 어려움을 주장하며 경제성 평가 자료를 제출하지 아니함
  - (대체약제) prednisolone + azathioprine
    - ✓ 허가사항과 급여기준, 임상문헌, 치료 가이드라인 등을 고려 시 해당 적응증에 표준요법으로 사용 중인 스테로이드제와 면역억제제 병용요법(prednisolone + azathioprine)을 대체약제로 선정함
  - (소요비용)
- 과다호산구증후군(HES)
  - 급여기준이 미설정되어 비용효과성 검토 대상에 해당하지 아니함

○ 재정 영향[30]

- 중증 호산구성 천식(SEA)
  - (신청약가 기준) 제약사 제출 예상 사용량[31]을 기준으로 신청품 도입 후 절대재정소요금액[32]은 표시가 기준 1차년도 약 억 원, 3차년도 약 억 원, 실제가 기준 1차년도 약 억 원, 3차년도 약 억 원이며, 대체약제 대체로 인한 재정소요금액[33]은 표시가 기준 1차년도 약 억 원, 3차년도 약 억 원 증가, 실제가 기준 1차년도 약 억 원, 3차년도 약 억 원 증가할 것으로 예상됨

    ※ 신청품의 대상 환자 수, 투여기간, 시장점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음
  - (대체약제 가중평균가로 환산된 가격 기준) 제약사 제출 예상 사용량[34] 적용 시 신청품 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 억 원, 3차년도에 약 억 원이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정 증분은 없음
- 다발혈관염을 동반한 호산구육아종증(EGPA)
  - 학회의견을 반영한 환자 수를 고려 시 신청품 도입 후 연간 절대재정소요금액[35]은 표시가 기준 약 억 원, 실제가 기준 약 억 원으로 예상됨. 현행 치료

법의 대체로 인한 및 추가재정소요금액[36]은 표시가 기준 약 [redacted]억 원, 실제가 기준 약 [redacted]억 원으로 예상됨

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 7개국(미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본)의 약가집에 수재되어 있음.

References

1) Fishman's Pulmonary Disease and Disorders, 6e(2024)
2) Ferris clinical advisor(2025)
3) Nelson Textbook of pediatrics(2024)
4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 22nd Edition, Chapter 298: Asthma
5) Harrison's Principles of Internal Medicine, 22nd Edition, Chapter 375: The vasculitis syndromes
6) Current Diagnosis & Treatment: Rheumatology, 4e(2021)
7) Harrison's Principles of Internal Medicine, 22nd Edition, Chapter 115: Less common lymphoid and myeloid malignancies
8) Weedon's Skin Pathology(2024)
9) 한국 천식진료지침(2021)
10) 천식 진료지침(2022, 5차 개정)
11) Global strategy for asthma management and prevention(2025 update)
12) EULAR recommendations for the management of ANCA-associated polyangiitis(2022)
13) American College of Rheumatology/Vasculitis foundation guildeline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis(2021)
14) A statement from the Italian Society of Allergy, Asthma, and Clinical immunology(2024)
15) 2023년 제10차 약제급여평가위원회(2023.9.7.)
16) Hector G. Ortega. et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma(MENSA study). N Engl J Med 2014;371:1198-1207.
17) 임상적으로 유의한 천식악화는 천식 증상의 악화로 인해 최소 3일간 전신 스테로이드를 투여한 경우, 응급실을 방문한 경우 또는 입원한 경우를 의미함.
18) Bel E.H. et al, Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma(SIRIUS), NEJM, 2014, 371:13; 1189-1197
19) Geoffrey L Chupp, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. Lancet Respir Med 2017; 5: 390 - 400.
20) St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ, 증상, 신체 활동, 질환의 환자의 삶에 대한 영향 등을 문답의 형태로 평가하는 도구로 0-100점의 범위를 가지며 높은 점수일수록 삶의 질이 낮은 것을 나타내고, 4점 이상의 감소가 최소 임상적 중요 차이(minimal clinically important difference(MCID))를 나타냄.)
21) Sandhya Khurana, et al. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study. Clinical Therapeutics, 2019;41(10), 2041-2056.
22) COSMEX 연구에서 "심각한 형태의 중증 호산구성 천식 환자"의 정의

생명을 위협하는 천식	심각하게 악화하는 천식
적어도 1개 이상의 - 1번 이상의 삽관 이력 - MENSA, SIRIUS 스크리닝 12개월 이전의 천식 악화 관련 입원 1회 이상 - MENSA 스크리닝 12개월 이전의 악화 3회 이상 - SIRIUS 스크리닝 이전 OCS 10mg 이상 복용	- MENSA, SIRIUS 스크리닝 시 FEV1 ≤ 50%이고, - ACQ-5 score≥3 또는 SGRQ 점수 ≥60

23) Ioana Agache, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. Allergy. 2020;75:1023 - 1042.

24) benralizumab: 3건의 Randomized controlled trial, dupilumab: 3건의 Randomized controlled trial, mepolizumab: 3건의 Randomized controlled trial, omalizumab: 5건의 Randomized controlled trial, reslizumab: 5건의 Randomized controlled trial

25) Wechsler ME, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. N Engl J Med. 2017 May 18;376(20):1921-1932.

26) Wechsler ME, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Mepolizumab in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. Arthritis Rheumatol. 2025 Aug;77(8):1052-1062

27) Roufosse F, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2020 Dec;146(6):1397-1405.

28) 최근 12개월 동안 2회 이상의 질환 악화를 경험한 환자이며, 무작위 배정 전 최소 4주 이상 안정적인 기저 치료(경구 스테로이드, 면역억제제, 세포독성 약제 등)를 유지한 환자 및 최근 12개월 내 질환 악화 치료를 위해 전신 스테로이드, 면역억제제, 혹은 세포독성 약제를 사용한 이력이 있는 환자

29) 2025년 제11차 약제급여기준소위원회(2025년 11월 28일)

30) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

31) 제약사 제시 예상 사용량

	1차 연도	2차 연도	3차 연도
누칼라오토인젝터주	[redacted]관	[redacted]관	[redacted]관

32) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가

33) 추가재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × (신청약가 - 대체약제 가중평균가)

34) 제약사 제시 예상 사용량

	1차 연도	2차 연도	3차 연도
누칼라오토인젝터주	[redacted]관	[redacted]관	[redacted]관

35) 절대재정 소요금액 = 대한류마티스학회 예상 인원([redacted]명) × 신청품 연간 소요비용

36) 추가재정 소요금액 = (신청약의 절대재정 소요금액) - (대체약제 절대재정 소요금액)