

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

omalizumab 202.5mg

(줄레어주사 202.5밀리그램(오말리주맙), 한국노바티스(주))

□ 제형, 성분·함량 :

- 1 바이알 중 omalizumab 202.5mg
- 무색투명한 바이알에 든 흰색 내지 거의 흰색의 동결건조 분말주사제와 무색 투명한 앰플에 든 무색 투명한 액

□ 효능 효과 :

성인 및 청소년 (12세 이상)

- 다음 증상을 동반하는 성인 및 청소년(12세 이상) 알레르기성 천식 환자에 있어서 천식 조절을 개선하기 위한 추가 요법제.
 1. 통년성 대기 알러젠에 대하여 시험관 내(in vitro) 반응 또는 피부 반응 양성을 보이며
 2. 빈번한 주간 증상이나 야간에 깨어나는 증상이 나타날 뿐만 아니라 폐기능이 저하되어 있고 (FEV1<80%)
 3. 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드 및 장기 지속형 흡입용 베타2 작용제의 투여에도 불구하고 중증 천식 증상의 악화가 여러 번 기록된 중증의 지속성 알레르기성 천식.

소아(6세~12세 미만)

- 다음 증상을 동반하는 소아 알레르기성 천식 환자의 천식 조절을 개선하기 위한 추가 요법제.
 1. 통년성 대기 알러젠에 대하여 시험관 내(in vitro) 반응 또는 피부 반응 양성을 보이며
 2. 빈번한 주간 증상이나 야간에 깨어나는 증상이 나타나고
 3. 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드 및 장기 지속형 흡입용 베타2 작용제의 투여에도 불구하고 중증 천식 증상의 악화가 여러 번 기록된 중증의 지속성 알레르기성 천식.

이 약의 투여는 면역글로불린 E에 의해 매개된 천식환자들에게만 고려되어야 한다.

□ 약제급여평가위원회 심의일

2016년 제6차 약제급여평가위원회 : 2016년 5월 4일

2016년 제12차 약제급여평가위원회: 2016년 9월 22일

- 약제급여기준 소위원회 : 2015년 8월 27일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자의
견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

□ 비급여

- 신청품은 “통년성 대기 알러젠에 대하여 시험관 내(in vitro) 반응 또는 피부 반응 양성을 보이며, 빈번한 주간 증상이나 야간에 깨어나는 증상이 나타날 뿐만 아니라 폐기능이 저하되어 있고, 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드 및 장기 지속형 흡입용 베타2 작용제의 투여에도 불구하고 중증 천식 증상의 악화가 여러 번 기록된 중증의 지속성 알레르기성 천식 환자”에 허가받은 약제로, 기존 치료법 대비 천식 악화 빈도 감소 등에서 유의한 개선을 보였으나, 경제성평가의 분석 결과 비용-효과적이지 않으므로 비급여함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “통년성 대기 알러젠에 대하여 시험관 내(in vitro) 반응 또는 피부 반응 양성을 보이며, 빈번한 주간 증상이나 야간에 깨어나는 증상이 나타날 뿐만 아니라 폐기능이 저하되어 있고, 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드 및 장기 지속형 흡입용 베타2 작용제의 투여에도 불구하고 중증 천식 증상의 악화가 여러 번 기록된 중증의 지속성 알레르기성 천식환자”에 허가받은 약제로, 해당 적응증에 사용 가능한 치료법이 등재되어 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “소아(6세~12세 미만), 성인 및 청소년(12세 이상)의 알레르기성 중증 천식 환자에 있어서 천식 조절을 개선하기 위한 추가 요법제”로 허가 받은 약제임.
 - 특히 IgE의 증가는 알레르기성 천식의 주요 특징으로 신청품은 비만세포에 존재하는 친화도가 높은 IgE 수용체(FcεR1)와 IgE의 결합을 저해하여 항원에 의한 활성화를 방지하는 인간화단클론항체(humanized monoclonal antibody)임. 신청품은 또한 T 림프구, B 림프구, 대식세포, 그리고 호산구 등 다른 면역 세포에 존재하는 친화도가 낮은 IgE 수용체(FcεRII, CD23)와 IgE의 결합을 저해하여 만성염증을 억제하며, 체내 순환하는 IgE의 농도를 감소시킴.¹⁾
- 교과서²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾ 및 가이드라인⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾에서 신청품은 IgE가 상승된 중등도 이상의 천식환자를 대상으로 수행된 임상시험에서 천식 증상을 유발하는 주요 인자인 IgE와 결합하여 혈중 free IgE 농도를 낮추어 줌으로서 천식 악화의 중등도 및 빈도를 감소시키고 corticosteroids의 필요도를 감소시켰음을 언급하며, 고용량의 흡입 스테로이드

제/지속성 베타2 항진제를 사용하면서도 폐기능이 감소되어 있고 천식 악화가 자주 발생하는 아토피성 천식 환자에서 항 IgE 항체 치료를 고려해볼 수 있다고 권고함.

- 아울러, 미국 FDA label에서 신청품을 투여한 환자에서 생명을 위협하는 아나필락시스 반응에 대한 box warning을 하고 있으며, 반드시 중증 천식의 진단과 치료에 경험이 있는 전문의에게 투여되어야 한다고 언급됨. ¹³⁾
- 중증 알러지성 천식환자를 대상으로 수행된 위약 대조 임상시험 및 systematic review, pooled analysis 연구 등에서 고용량 ICS/LABA 투여에도 불구하고 적절하게 조절되지 않는 환자에서 위약 대비 천식악화빈도 및 AQLQ¹⁴⁾ 등에서 통계적으로 유의한 효과를 보였음.
- 최근 1년 이상 중증의 지속성 알러지성 천식 병력을 가진, 고용량 ICS¹⁵⁾+LABA 투여에도 불구하고 적절하게 조절되지 않는 12~75세 천식 환자(n=850)를 대상으로 전향적, 다기관, 무작위배정, 평행군, 이중맹검, 위약 대조 Omalizumab 부가요법 관련 임상시험을 48주간¹⁶⁾ 수행한 결과(EXTRA study)¹⁷⁾
 - 일차평가지표인 천식악화빈도¹⁸⁾의 경우, Omalizumab이 위약 대비 25% 낮았으며 (IRR¹⁹⁾ 0.75; 95%CI 0.61-0.92; P=0.006), 첫 번째 천식악화까지 소요되는 시간²⁰⁾을 위약 대비 연장시킴.(HR²¹⁾ 0.74; 95%CI, 0.60-0.93; P=0.008)
 - 이차평가지표의 경우, 위약 대비 Omalizumab은 48주 치료기간 동안 평균 AQLQ점수에서 더 큰 증가를 나타냈고(0.29point; 95%CI 0.15-0.43), 평균 일일 albuterol 퍼프를 감소시켰으며(0.27puff/d; 95%CI 0.49-0.04), 평균 천식 증상점수를 감소시켰음.(0.26; 95%CI 0.42-0.10)
 - 안전성 및 내약성 평가 결과, 위약과 Omalizumab오말리주맙군의 전체 이상반응 발생률(79.5% vs. 80.4%) 및 중증 이상반응 발생률(10.5% vs. 9.3%)은 유사하였으며, Omalizumab군 16명(3.7%) 및 위약군 10명(2.4%)에서 이상반응으로 인해 연구를 중단함. 또한, 위약군에서 3명의 사망환자 발생하였음.
- FEV1이 예상 정상치의 40~80%인 경우로 지속적으로 천식증상이 동반되고, 최근 1년간 고용량 ICS²²⁾+LABA 투여에도 불구하고 OCS투여를 요하는 천식악화를 적어도 2번 경험하였거나, PEF²³⁾/FEV1이 개인 최대치의 60% 미만으로 입원 또는 응급실 방문을 요구하는 중증 천식악화를 경험한 12~75세 중증의 지속성 알러지성 천식 환자(n=482)를 대상으로 전향적, 다기관, 무작위배정, 평행군, 이중맹검, 위약 대조 Omalizumab 부가요법 관련 임상시험을 28주간²⁴⁾ 수행한 결과(INNOVATE study),²⁵⁾
 - 일차평가지표인 임상적으로 유의한 천식악화빈도²⁶⁾는 Omalizumab군 및 위약군에서 각각 0.68, 0.91로 통계적으로 유의한 차이를 보였으며(RR²⁷⁾ 0.738; 95%CI 0.552-0.998; p=0.042), 중증 천식악화빈도²⁸⁾는 Omalizumab군에서 0.24, placebo 군에서 0.48로 나타남.
 - 천식으로 인한 병원 응급 방문의 경우, omalizumab군 및 위약군의 총 응급방문빈

도의 경우 통계적으로 유의한 차이를 보였으나(0.24 vs. 0.43; RR 0.561; 95%CI 0.325-0.968; p=0.038), 입원빈도(p=0.117), 응급실방문빈도(p=0.480) 및 예정에 없는 의사 방문빈도(p=0.090)는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못함.

- 천식관련 삶의질(AQLQ)²⁹⁾ 평가 결과, 위약군 보다 omalizumab군에서 기저상태 대비 0.5point³⁰⁾ 이상 향상된 환자수 비율이 통계적으로 유의하게 더 높게 나타남.(47.8% vs 60.8%, p=0.008)
- 안전성 및 내약성 평가 결과, 총 이상반응 발생율은 위약군 및 Omalizumab군에서 각각 72.2%, 75.5%로 비슷하게 발생하였으며, 대부분 경증~중등도였음. 흔하게 발생한 이상반응은 하기도감염 및 비인두염이었음. 약제관련 이상반응으로는 주사부위 관련 이상반응이 있으며, 총 이상반응 발생율은 omalizumab 및 위약군에서 각각 4.9%, 1.7%으로 omalizumab군에서 높게 나타남. 약제관련 중증 이상반응으로는 omalizumab 투여 환자 1명에서 주사부위 소양증, 발진, 점상출혈이 발생함.
- 관련 학회³¹⁾³²⁾에서는 신청품은 항 IgE항체(omalizumab)로서 혈액 내를 순환하는 IgE에 결합하는 단클론성 항체로 혈청 IgE 수치를 감소시켜, 고용량의 흡입 스테로이드제/지속성 베타2 항진제를 사용하면서도 폐기능이 감소되어 있고 천식악화가 자주 발생하는 아토피성천식 환자에서 고려해볼 수 있다는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- 신청품은 “통년성 대기 알러젠에 대하여 시험관 내(in vitro) 반응 또는 피부 반응 양성을 보이며, 빈번한 주간 증상이나 야간에 깨어나는 증상이 나타날 뿐만 아니라 폐기능이 저하되어 있고, 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드 및 장기 지속형 흡입용 베타2 작용제의 투여에도 불구하고 중증 천식 증상의 악화가 여러 번 기록된 중증의 지속성 알레르기성 천식환자”에 허가받은 약제로, 교과서³³⁾³⁴⁾³⁵⁾³⁶⁾, 가이드라인³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾⁴⁰⁾, 임상전문가자문회의⁴¹⁾, 학회의견⁴²⁾⁴³⁾ 등을 검토한 결과, ICS/LABA복합제+Oral corticosteroid 병용요법⁴⁴⁾을 대체요법으로 선정함.
- 신청요법⁴⁵⁾의 4주(week)당 투약비용은 [REDACTED] 원으로, 대체요법의 4주(week)당 가중 투약비용인 [REDACTED] 원 보다 고가임.
- 신청품은 기존 치료법 대비 천식 악화 빈도 감소 등에서 유의한 개선을 보였으며, 대체요법 대비 소요비용이 고가로 경제성 평가 대상에 해당하며, 비용-효용 분석 결과 ICER는 12세 이상 환자를 기준으로 [REDACTED] 원/QALY임.⁴⁶⁾

○ 재정 영향

- 신청품의 대상 환자수⁴⁷⁾는 약 [REDACTED]명이고, 제약사 제시 예상 사용량⁴⁸⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도 약 [REDACTED] 원, 3차년도 약 [REDACTED] 원으

로 예상됨.

- 다만, 신청품의 대상 환자수 및 시장점유율에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 영국, 독일, 스위스, 프랑스, 이탈리아에 등재되어 있음

Reference

- 1) Goodman & Gildman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed. Chapter 36. Pulmonary Pharmacology_Immunomodulatory Therapies
- 2) Current Medical Diagnosis & Treatment 2015. Chapter 9: Pulmonary Disorders
- 3) Goodman & Gildman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed. Chapter 36. Pulmonary Pharmacology_Immunomodulatory Therapies
- 4) Basic & Clinical Pharmacology, 13e, CHAPTER 20: Drugs Used in Asthma
- 5) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e. Chapter 309. Asthma
- 6) Goldman's Cecil Medicine 24th(2012), Chapter 87. Asthma
- 7) Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine 6th(2016) Chapter 42. ASTHMA: CLINICAL DIAGNOSIS AND MANAGEMENT
- 8) Nelson Textbook of Pediatrics 19th(2011), Chapter 138. Childhood Asthma
- 9) 천식진료지침 2014 : 대한결핵 및 호흡기학회
- 10) 한국천식진료지침 2015 : 대한천식알레르기학회
- 11) GINA guideline 2014.(Global Initiative for Asthma)
- 12) British Guideline on the Management of Asthma A national clinical guideline. 2014. Pharmacological management
- 13) 국내 허가 상, 시판 후 조사에서 아나필락시스 발생빈도 0.2%로 추정되었다고 언급됨.
- 14) Asthma-related Quality of Life
- 15) equivalent to ≥ 500 mcg of fluticasone twice daily
- 16) After a run-in period of 2 to 4 weeks, eligible patients were randomly assigned to receive either placebo or omalizumab subcutaneously in a 1:1 ratio in addition to high-dose ICS (equivalent to 500 mcg of fluticasone twice daily) and LABAs for 48 weeks.
- 17) Hanania et al., Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011;154(9):573-82
- 18) A protocol-defined asthma exacerbation was worsening asthma symptoms requiring treatment with systemic corticosteroids for 3 or more days; for patients receiving long-term OCS, an exacerbation was a 20-mg or more increase in the average daily dose of oral prednisone (or a comparable dose of another systemic corticosteroid)
- 19) incidence rate ratio
- 20) the time to first asthma exacerbation
- 21) hazard ratio
- 22) >1000 lg/day BDP or equivalent
- 23) Peak expiratory flow
- 24) The study comprised four phases: a 7-day screening period (for evaluating eligibility), an 8-week run-in phase, the 28-week drug add-on treatment phase and a 16-week follow-up phase (not reported here).
- 25) Humbert et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2005;60(3):309-16.
- 26) Clinically significant asthma exacerbations rate : a worsening of asthma symptoms requiring treatment with systemic corticosteroids) during the 28-week double-blind treatment phase.
- 27) rate ratio
- 28) Severe exacerbation rate : PEF or FEV1 $<60\%$ of personal best, requiring treatment with

- systemic corticosteroids
- 29) Asthma-related Quality of Life
 - 30) clinically meaningful point
 - 31) 대한천식알레르기학회()
 - 32) 대한결핵및호흡기학회()
 - 33) Basic & Clinical Pharmacology, 13th, CHAPTER 20: Drugs Used in Asthma
 - 34) Goodman & Gildman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th. Chapter 36. Pulmonary Pharmacology_Immunomodulatory Therapies
 - 35) Harrison's Online (Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th. Chapter 309. Asthma
 - 36) Goldman's Cecil Medicine 24th(2012). Chapter 87. Asthma
 - 37) 천식진료지침 2014 : 대한결핵 및 호흡기학회
 - 38) 한국천식진료지침 2015 : 대한천식알레르기학회
 - 39) GINA guideline 2014.(Global Initiative for Asthma)
 - 40) British Guideline on the Management of Asthma A national clinical guideline. 2014
 - 41) 결정신청약제(졸레어주사) 관련 임상전문가 자문회의()
 - 42) 대한천식알레르기학회()
 - 43) 대한결핵및호흡기학회()
 - 44) 환자 상태에 따라 SABA, Leukotriene, theophylline 등의 추가 병용약제들이 사용될 수 있음.
 - 45) omalizumab + ICS/LABA복합제
 - 46)
 - 47)
 - 48) 제약사제출 예상사용량()