

## 약제 요양급여의 적정성 평가 결과

### dupilumab 300mg

(듀피젠트프리필드주, (주)사노피-아벤티스코리아)

**제형, 성분·함량 :**

- 1관(2mL) 중 dupilumab 300mg

**효능 효과 :**

- 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피피부염 성인 환자의 치료

**약제급여평가위원회 심의일**

**2019년 제7차 약제급여평가위원회 : 2019년 7월 25일**

**2019년 제9차 약제급여평가위원회 : 2019년 10월 10일**

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2018년 8월 8일, 2019년 8월 14일

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

## 가. 평가 결과

### □ 급여의 적정성이 있음

#### ○ 급여의 적정성 관련

- 신청품은 표준치료법 대비 EASI score 감소 및 삶의 질 향상 등의 임상적 유용성 개선이 인정되나, 대체약제 대비 소요비용이 고가임.
- 다만, 신청품은 정부가 중증질환 보장성 강화를 위해 도입한 위험분담제 적용대상에 해당하고, 위험분담 유형에 따른 경제성평가 결과를 고려 시 비용 효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

#### ○ 위험분담제 적용 유형

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

#### ○ 기타사항

- 재정 영향 등을 고려하여 향후 급여범위 확대 신청시에는 위험분담 대상여부와 관계 없이 비용효과성 평가 등을 거쳐 급여 적정성 여부를 결정하도록 함.
- 아울러, 추후 중증 아토피피부염의 산정특례 등록 시, 산정특례 대상 환자군을 고려하여 신청품의 급여기준을 재검토할 필요성이 있음.

- [REDACTED]
- [REDACTED]

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 ‘국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피피부염 성인 환자의 치료’에 허가받은 약제로, 희귀질환 등 소수의 환자집단 대상 여부 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 “국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피피부염 성인환자의 치료”에 허가받은 인간화 단클론항체로 IL-4의  $\alpha$  subunit에 선택적으로 결합하여 IL-4와 IL-13 수용체를 직접적으로 저해함으로써 아토피 피부염의 임상증상을 발생시키는 Th2관련 염증반응을 유발하는 cytokine의 방출을 억제함<sup>1)2)3)</sup>.
- 신청품은 교과서<sup>4)5)6)7)8)</sup>에서 아토피 피부염에 효과적인 약제로 언급하고 있으며 임상진료지침<sup>9)10)11)</sup>에서 ‘국소치료제’ 또는 ‘전신면역억제제’로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염 환자에게 신청품을 권고하고 있음.
- 관련 학회에서는 신청품이 효과와 안전성에서 우수하고, 장기 투여의 효과를 입증하였으며, 아토피피부염의 근본적인 원인 물질을 선택적으로 억제하는 최초의 혁신적인 표적 생물학적 제제이므로 기존 치료에 반응하지 않거나, 기존 치료에 부작용 위험이 큰 환자 등에게 신청품의 투여가 필요하다는 의견임<sup>12)</sup>.
- **[메타분석]**<sup>13)</sup> 성인의 중등도-중증의 아토피 피부염환자 대상으로 dupilumab을 투여한 무작위배정 임상시험 6편을 선정하여 메타분석을 수행한 결과<sup>14)</sup>,
  - 신청품은 EASI<sup>15)</sup> score 에서 placebo 대비 SMD<sup>16)</sup>= -0.86(95% CI [- 1.02, -0.71],  $I^2=42\%$ ), IGA response<sup>17)</sup>에서 placebo 대비 RR=3.89(95% CI [3.02, 5.00],  $I^2=34\%$ ), 그리고 affected BSA에서 placebo 대비 SMD= -0.85(95% CI [-0.96, -0.74],  $I^2=0\%$ )로 효과의 유의한 개선을 보임.
  - 안전성 평가 결과, 신청품은 placebo 대비 RR=1.00(95% CI [0.94, 1.06],  $I^2=11\%$ )로 유의한 차이를 보이지 않음.
- **[SOLO 1 & SOLO 2]**<sup>18)</sup> 중등도-중증의 성인 아토피피부염 환자(n=671(SOLO1), n=708(SOLO 2)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 및 평행 설계, 3상 임상시험을 수행하였으며 1차 평가지표로서 16주 시점에 IGA0/1과 baseline대비 IGA 2점 이

상 감소한 환자의 비율을 평가한 결과,

- 1차 평가지표인 16주 시점의 IGA0/1과 baseline대비 IGA 2점 이상 감소한 환자는 SOLO1 연구에서 dupilumab 격주 투여군에서 38%, dupilumab 매주 투여군에서 37%, 위약군에서 10%였고, SOLO2 연구에서는 dupilumab 격주 투여군에서 36%, dupilumab 매주 투여군에서 36%, 위약군에서 8%로 두 시험 모두에서 dupilumab 투여군에서 위약군 대비 유의하게 개선됨( $p < 0.001$ ).
- 2차 평가지표<sup>19)</sup> 결과 중, 16주 시점의 EASI 75 반응률은 SOLO1 연구에서 dupilumab 격주 투여군에서 51%, dupilumab 매주 투여군에서 52%, 위약군에서 15%였고, SOLO2 연구에서는 dupilumab 격주 투여군에서 44%, dupilumab 매주 투여군에서 48%, 위약군에서 12%로 두 시험 모두에서 dupilumab 투여군에서 위약군 대비 유의하게 개선됨( $p < 0.001$ ).

- **[LIBERTY AD CHRONOS]<sup>20)</sup>** 중등도-중증의 성인 아토피피부염 환자( $n=740$ )를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 및 평행 설계, 3상 임상시험을 수행하였으며 1차 평가지표로서 16주 시점에 IGA0/1과 baseline대비 IGA 2점 이상 감소한 환자, EASI 75 반응률을 평가한 결과,

- 1차 평가지표인 16주 시점의 IGA0/1이고 baseline대비 IGA 2점 이상 감소한 환자는 dupilumab 격주+TCS<sup>21)</sup> 투여군에서 39%, dupilumab 매주+TCS 투여군에서 39%, 위약+TCS 투여에서 12%로 dupilumab 투여군에서 위약군 대비 유의하게 개선됨( $p < 0.001$ ). EASI 75 반응률에서도 dupilumab 격주+TCS 투여군에서 69%, dupilumab 매주+TCS 투여군에서 64%, 위약+TCS 투여군에서 23%로 dupilumab 투여군에서 위약군 대비 유의하게 개선됨( $p < 0.001$ ).
- 2차 평가지표<sup>22)</sup>중 52주 시점의 IGA0/1이고 baseline대비 IGA 2점 이상 감소, EASI75 반응률, 16주 및 52주 시점의 NRS<sup>23)</sup>개선에서도 dupilumab 투여군에서 위약군 대비 유의하게 개선됨( $p < 0.001$ )
- 안전성 평가결과 52주 치료기간 동안 부작용 발생 비율은 dupilumab 격주+TCS 투여군에서 88%, dupilumab 매주+TCS 투여군에서 83%, 위약+TCS 투여군에서 84%로 유사하였고, 위약+TCS군의 치료중단 환자 중 58%가 증상 악화로 치료를 중단함. 결막염은 dupilumab+TCS군에서 위약+TCS군 대비 많이 발생하였으나 대부분의 경우 추가적 치료가 필요하지 않았음.

- **[LIBERTY AD CAFE]<sup>24)</sup>** cyclosporine에 적절히 반응하지 않거나 불내성인 환자 또는 이를 사용할 수 없는 중등도-중증의 성인 아토피피부염 환자( $n=325$ )를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 및 평행 설계, 3상 임상시험을 수행하였으며 1차 평가지표로서 16주 시점에 EAS I75 반응률을 평가한 결과,

- 1차 평가지표인 16주 시점의 EASI 75 반응률은 dupilumab 격주+TCS 군 62.6%, dupilumab 매주+TCS 투여군 59.1%, 위약+TCS군에서 29.6%로 dupilumab 투여군에서 유의하게 개선됨( $p < 0.001$ ).
- 2차 평가지표<sup>25)</sup>인 16주 시점의 EASI 50 및 EASI 90 반응률, 이전 CsA투여 경험이 있는 환자군의 EASI 75 반응률도 dupilumab 투여군에서 위약군 대비 유의하게 개선됨( $p < 0.001$ ). 이 외 4점 이상의 NRS 감소, SCORAD50, IGA0/1 달성, IGA0/1 이고 2점 이상 개선된 환자 또한 dupilumab 투여군에서 유의하게 개선됨( $p < 0.001$ ).
- 안전성 평가 결과 dupilumab 투여군과 위약군에서 부작용은 유사한 비율로 발생하였고, dupilumab 투여군에서 결막염과 주사부위 부작용이 많이 발생한 반면, 위약군에서 nonherpetic 피부감염과 아토피피부염의 악화가 자주 발생함. 결막염은 dupilumab 격주 투여군 28%, 매주 투여군 16%, 위약군 11%로 나타났으나 대부분의 결막염은 치료 말기에 치료됨.

#### ○ 비용 효과성

- 허가사항, 급여기준, 교과서, 임상진료지침, 학회의견 등을 참고하여 ‘국소 코르티코스테로이드’ 및 ‘국소 칼시뉴린 저해제’를 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제 대비 효과가 개선되었고, 신청품의 1일 소요비용은 [REDACTED] 원으로, 대체약제의 1일 소요비용인 [REDACTED] 원 대비 고가임.
- 경제성평가 및 위험분담 제시안 검토 내역
  - (경제성평가) “전신 면역억제제 투여에도 반응이 없거나 부작용 등으로 사용할 수 없는 중증 아토피피부염 환자”를 대상으로 수행된 표준치료법+Dupilumab(신청품) 대비 표준치료법(standard of care)의 비용-효용분석을 검토한 결과, 기본분석 ICER는 표시가 기준 [REDACTED] 원/QALY, 실체가 기준 [REDACTED] 원/QALY<sup>26)</sup>임.
  - (위험분담제) [REDACTED]

#### ○ 재정영향<sup>27)</sup>

- 급여기준을 반영한 1차년도(2020년) 재정 영향은 아래와 같이 산출하였음.
  - 재정영향 분석은 신청품 등재 후 전신 면역억제제 3개월 이상 투여를 완료할 신규 환자군과 신청품 등재 이전에 전신 면역억제제 3개월 이상 투여를 완료한 기존 환자군으로 나누어 분석하였음.
  - 상기 사항을 반영한 신청품의 1차년도(2020년) 재정 영향은 표시가 기준 [REDACTED] 억원, 실체가 기준 [REDACTED] 억원임.

○ 제 외국 약가집 수재현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 독일, 일본, 이태리, 영국, 프랑스 약가집에 수재되어 있음

## References

- 1) Dermatology. 4e. 2018 . Ch. 12: Atopic dermatitis
- 2) Clinical Immunology: Principles and Practice. 5e. 2019. Ch. 44: Atopic and Contact Dermatitis
- 3) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13e. 2018. Ch. 70: Dermatological Pharmacology
- 4) Clinical Immunology: Principles and Practice. 5e. 2019. Ch. 44: Atopic and Contact Dermatitis
- 5) Skin Disease: Diagnosis and Treatment. 4e. 2018. Ch. 2: Eczema
- 6) Treatment of Skin Disease: Comprehensive Therapeutic Strategies. 5e. 2018. Ch. 17: Atopic dermatitis
- 7) Dermatology. 4e. 2018. Ch. 12: Atopic dermatitis
- 8) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13e. 2018. Ch. 70: Dermatological Pharmacology
- 9) Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children. 2018. JEADV 2018;32:657 - 682., JEADV 2018;32:850-878.
- 10) Diagnosis and management of moderate to severe adult atopic dermatitis: a Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDEmaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), and the Italian Society of Allergological, Environmental and Occupational Dermatology (SIDAPA). 2018
- 11) Boguniewicz et al. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. American College of Allergy, Asthma & Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 2018;120:10 - 22.
- 12) 대한피부과학회( )
- 13) Fa-Ping Wang et al, Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systemic review and meta-analysis. Journal of Dermatological Science 90(2018) 190-198
- 14) 메타분석 결과에서 신제품의 허가사항과 동일한 300mg q2w의 결과값만을 인용함
- 15) Eczema Area and Severity Index
- 16) standardized mean difference
- 17) IGA(Investigator Global Assessment): At a given time point, psoriatic lesions are graded by the investigator for induration, erythema, and scaling on a scale of 0-4: cleared(0), minimal(1), mild(2), moderate(3), or severe(4)
- 18) Huedo-medina TB. et al. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug. British Medical Association. 2012;345:e8343
- 19) Key secondary endpoint로서, 16주 째 EASI(Eczema Area and Severity Index)가 baseline 대비 75% 이상 개선된 환자의 비율(EASI75), 2차 평가변수로서 16주 째 EASI50 또는 EASI-0 개선된 환자의 비율, EASI score 변화율, SCORAD score, GISS, Pruritus NRS, 2주 및 16주 째 pruritus NRS 평균 변화율, ELQI, POEM, HADS 등
- 20) Andrew Blauvelt et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids(LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trials, PLancet. 2017;389:2287-303
- 21) Topical corticosteroids
- 22) 52주 째 IGA 0/1 이고 baseline 대비 IGA 2점 이상 감소한 환자의 비율, EASI75 반응률, 16주 째 EASI50 또는 EASI90 반응률, EASI score 변화율, SCORAD score, GISS, Pruritus NRS, 2주 및 16주 째 pruritus NRS 평균 변화율, ELQI, POEM, HADS
- 23) Pruritus numerical rating scale
- 24) Me. de Bruin-Weller et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or



HIRA

when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase clinical trial(LIBERTY AD CAFÉ), Br J Dermatol 2018;178:1083-1101

- 25) 16주 째 EASI-50 또는 EASI-90 개선된 환자의 비율, scoring atopic dermatitis(SCORAD)-50, IGA 0-1를 달성한 환자비율, IGA 2 point 감소한 환자비율, EQ-5D item 4(pain/discomfort)에서 “No problem”으로 응답한 환자비율. EASI 점수, SCORAD, baseline 대비 NRS의 변화, weekly average of peak daily pruritus NRS, Global Individual Sign Score(GISS)의 변화율(2주, 16주), BSA, DLQI, POEM, HADS, 국소 스테로이드제의 평균 주당 사용량, rescue medication 사용량
- 26) 실제가( ) 및 이 반영된 값
- 27) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)