

약제 영양급여의 적정성 평가결과

dupilumab 0.2g/1.14mL

(듀피젠트프리필드주200밀리그램(두필루맙, 유전자재조합),
(주)사노피-아벤티스코리아)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1관 중 dupilumab 0.2g/1.14mL

☐ **효능 · 효과**

1. 아토피 피부염: 성인(만 18세 이상), 청소년(만 12-만 17세) 및 소아(만 6개월-만 11세)에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염의 치료
2. 천식: 성인(만 18세 이상) 및 청소년(만 12-만 17세)에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 천식으로 다음 중 하나에 해당하는 제2형 염증성 천식의 추가 유지 치료
 - 1) 중증 호산구성 천식(혈중 호산구 $\geq 150/\mu\text{L}$ 또는 호기산화질소(FeNO) ≥ 25 ppb)
 - 2) 경구 코르티코스테로이드 의존성의 중증 천식

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2023년 제1차 약제급여평가위원회: 2023년 1월 12일

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2022년 11월 11일

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

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 ‘아토피 피부염’ 및 ‘천식’에 허가된 약제로 ‘청소년 및 소아에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중증 아토피 피부염의 치료’에 급여기준 설정되어 검토되었으며, 대체약제 대비 습진중증도평가지수(Eczema Area and Severity Index, EASI)의 유의한 개선 등의 임상적 필요성이 인정되나, 소요비용이 고가임.
- 아울러, 신청품은 위험분담제 적용 대상에 해당하며, 제약사가 제시한 위험분담안과 질병의 위중도, 사회적 질병부담, 삶의 질에 미치는 영향, 혁신성 등을 고려 시 경제성평가 결과에 따른 비용효과비가 수용 가능한 범위로 판단되므로, 급여의 적정성이 있다고 심의됨.
- 다만, [redacted] 등을 고려한 약가 협상이 필요함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 ‘성인, 청소년 및 소아에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염의 치료’ 등에 허가된 약제로, 아토피 피부염에 국소 코르티코스테로이드 및 국소 칼시뉴린 저해제 등이 등재되어 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 ‘성인, 청소년 및 소아에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염의 치료’ 등에 허가받은 생물의약품으로, IL-4/IL-13 수용체 복합체의 필수적인 공통 구성 성분을 차단하여 IL-4 및 IL-13 신호 전달을 동시에 선택적으로 억제하는 새로운 표적화된 면역조절제임.
- 신청품은 교과서¹⁾²⁾³⁾⁴⁾에서 IL-4 및 IL-13 모두를 저해하는 IgG4 사람 단클론 항체로 언급되며, 임상진료지침⁵⁾⁶⁾에서 전신 치료를 요하는 중증 아토피 피부염 소아 및 청소년 환자의 치료에 권고되고 있음.
- [청소년 AD-1526]⁷⁾ 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피피부염 청소년 환자(만 12~17세) 251명을 대상으로 한 무작위배정, 이중맹검, 평행군 3상 임상시험에서 신청품 단독요법(q2w, q4w) 또는 위약을

투여한 결과, 신청품군에서 16주째 공동 1차 평가지표 모두를 달성함.

- (유효성) 공동 1차 평가지표인 16주째 EASI-75⁸⁾ 달성 환자 비율은 위약군 대비 신청품군 모두에서 유의하게 높았으며(q2w, 41.5%; q4w, 38.1%; placebo, 8.2%), 위약군과의 차이는 각각 2주간격군 33.2%, 4주간격군 29.9%임(both $P < .001$).
 - (유효성) 공동 1차 평가지표인 16주째 IGA 점수⁹⁾ 0-1 달성 환자 비율도 위약군 대비 신청품군 모두에서 유의하게 높았으며(q2w, 24.4%; q4w, 17.9%; placebo, 2.4%), 위약군과의 차이는 각각 2주간격군 22.0%, 4주간격군 15.5%임(both $P < .001$).
 - (안전성) 신청품군에서 결막염(q2w, 9.8%; q4w, 10.8%; placebo, 4.7%), 주사 부위 반응(q2w, 8.5%; q4w, 6.0%; placebo, 3.5%) 발생 비율이 더 높았으며, 비헤르페스성 피부 감염은 더 낮게 나타남(q2w, 9.8%; q4w, 9.6%; placebo, 18.8%).
- [청소년 연장시험]¹⁰⁾ 기존 신청품 임상시험(1상~3상)에 참여했던 중등도에서 중증 아토피피부염 청소년 환자 294명을 대상으로 한 장기 연구 결과(respectively),
- (유효성) 52주째 IGA 점수¹¹⁾ 0-1 달성 환자 비율은 42.7%로 나타났으며, EASI-75¹²⁾ 달성 환자 비율은 81.2%로 분석됨.
 - (안전성) 신청품군의 장기 안전성은 성인에서 나타난 것과 유사하였으며, 대부분의 치료 관련 이상반응은 경도 또는 중등도 수준이었음.
- [소아 AD-1625]¹³⁾ 국소치료제로 적절히 조절되지 않는 중증 아토피피부염 소아 환자(만 6~11세) 367명을 대상으로 한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험에서 신청품(q2w, q4w) + 국소 코르티코스테로이드(TCS¹⁴⁾) 병용요법 또는 위약 + TCS를 투여한 결과, 위약 대비 신청품 병용요법이 징후, 증상, 삶의 질 관련 미리 설정된 평가지표 모두에서 임상적·통계적으로 유의한 개선을 나타냄.
- (유효성) 공동 1차 평가지표인 16주째 IGA 점수¹⁵⁾ 0-1 달성 환자 비율은 위약군 대비 신청품군 모두에서 유의하게 높았으며(q2w, 29.5% [$P = .0004$]; q4w, 32.8% [$P < .0001$]; placebo, 11.4%), 16주째 EASI-75¹⁶⁾는 위약군 대비 신청품군에서 유의하게 더 많은 환자가 달성되었음(q2w, 67.2%; q4w, 69.7%; placebo, 26.8%; both $P < .0001$).
 - (안전성) 결막염(q2w, 14.8%; q4w, 6.7%; placebo, 4.2%)과 주사부위반응(q2w, 10.7%; q4w, 10.0%; placebo, 5.8%)은 위약군 대비 신청품군에서 더 흔히 발생함.
- [소아 연장시험]¹⁷⁾ 기존 신청품 임상시험(2a상~3상)에 참여했던 중증 아토피피부염 소아 환자(2a상: 37명, 3상: 33명)를 대상으로 한 장기 연구결과,
- (유효성) 3상 임상 연장연구에서 52주째 IGA 점수¹⁸⁾ 0-1 달성 환자 비율은 2mg/kg군 76%, 4mg/kg군 25%로 나타났으며, EASI-75¹⁹⁾ 달성 환자 비율은 2mg/kg군 94%, 4mg/kg군 75%로 분석됨.
 - (안전성) 대부분의 치료 관련 이상반응은 경도 또는 중등도 수준이었으며, 가장 흔하게 보고된 치료 관련 이상반응은 비인두염(2mg/kg군 47%, 4mg/kg군 56%), 아토피피

부염 악화(29%, 13%)였음.

○ 비용 효과성

- ‘아토피 피부염’에 허가되어 및 ‘청소년 및 소아’ 환자에 급여 인정되는 약제인 국소 코르티코스테로이드, 국소 칼시뉴린 억제제를 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품의 4주 투약비용은 표시가 기준 [] 원으로, 대체약제 4주 투약비용인 [] 원~[] 원 대비 고가임.
- (경제성평가) ‘국소치료제 등으로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 EASI 점수 23점 이상의 청소년 및 EASI 점수 21점 이상의 소아 중증 아토피피부염’ 환자 대상 지지요법 대비 신청품의 비용-효용 분석을 검토한 결과, 위험분담안 적용 여부에 따른 기본분석 ICER는 아래와 같음.

구분	기본분석 ICER(원/QALY)	
	표시가 기준	위험분담안 적용시
소아(만 6~11세)	[]	[]
청소년(만 12~17세)	[]	[]

- (위험분담안) 신청품은 ‘성인, 청소년 및 소아에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피피부염의 치료’ 등에 허가받은 약제로 신청품의 급여기준(안)인 ‘청소년 및 소아의 중증 아토피피부염’ 환자에서 「신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.8.1. 제1항 제1호」의 조건을 만족하지는 않으나, 신청품과 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고, 질환의 중증도, 사회적 영향, 기타 보건의료에 미치는 영향 등을 고려 시 위험분담 적용 대상에 해당하며, 제시된 위험분담안은 적절한 것으로 심의됨²⁰⁾.

○ 재정 영향

- 제약사 제출 예상사용량²¹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²²⁾은 표시가 기준 1차년도 약 [] 원, 3차년도 약 [] 원, 위험분담안 적용시 1차년도 약 [] 원, 3차년도 약 [] 원이 되고, 신청품은 대체약제인 국소치료제와 병용 투여가 가능하므로 재정소요금액은 연도별 절대재정소요금액만큼 증가될 것으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수 및 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 6개국(미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국) 약가집에 수재되어 있음.

References

- 1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e. 2022. Chapter 350: Mechanisms of Regulation and Dysregulation of the Immune System
- 2) Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 14e. 2023. Chapter 75: Dermatological Pharmacology.
- 3) Current Medical Diagnosis & Treatment 2023. 62e. 6-33: Atopic Dermatitis.
- 4) Fitzpatrick's Dermatology. 9e. 2019. Chapter 13: Basic Principles of Immunologic Diseases in Skin
- 5) A Wollenberg, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Sep;36(9):1409-31.
- 6) A Wollenberg, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Dec;34(12):2717-44.
- 7) Simpson EL, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020 Jan 1;156(1):44-56.
- 8) 75% or more improvement from baseline in Eczema Area and Severity Index (EASI-75)(scores range from 0 to 72, with higher scores indicating greater severity)
- 9) Investigator's Global Assessment, scores range from 0 to 4, with higher scores indicating greater severity
- 10) Blauvelt A, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results Through Week 52 from a Phase III Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE). Am J Clin Dermatol. 2022 May;23(3):365-83.
- 11) Investigator's Global Assessment, scores range from 0 to 4, with higher scores indicating greater severity
- 12) 75% or more improvement from baseline in Eczema Area and Severity Index (EASI-75)(scores range from 0 to 72, with higher scores indicating greater severity)
- 13) Paller AS, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. J Am Acad Dermatol. 2020 Nov;83(5):1282-93.
- 14) topical corticosteroids
- 15) Investigator's Global Assessment, scores range from 0 to 4, with higher scores indicating greater severity
- 16) $\geq 75\%$ improvement in Eczema Area and Severity Index (EASI-75) from baseline
- 17) Cork MJ, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. Br J Dermatol. 2021 May;184(5):857-70.
- 18) Investigator's Global Assessment, scores range from 0 to 4, with higher scores indicating greater severity
- 19) 75% or more improvement from baseline in Eczema Area and Severity Index (EASI-75)(scores range from 0 to 72, with higher scores indicating greater severity)
- 20) 2022년 제3차 위험분담제 소위원회(2022.12.22.)
- 21) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
200mg(관)			

22) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 제약사 제시가(또는 위험분담안 적용)