

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

abrocitinib 50mg, 100mg, 200mg

(시빈코정50,100,200밀리그램(아브로시티닙), 한국화이자제약(주))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1정 중 abrocitinib 50mg, 100mg, 200mg

☐ **효능·효과**

- 전신요법 대상 성인 및 만 12세 이상 청소년의 중등증에서 중증 아토피피부염의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2023년 제3차 약제급여평가위원회: 2023년 3월 2일

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2022년 8월 12일, 2023년 2월 10일

※ 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

☐ 최종결과

- 제약사가 [REDACTED] 원 이하를 수용하여 급여의 적정성이 있음.

※ 2023년 제3차 약제급여평가위원회 심의 결과: 평가 금액 이하 수용 시 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “전신요법 대상 성인 및 만 12세 이상 청소년의 중등증에서 중증 아토피피부염의 치료”에 허가 받은 약제로 대체약제와 효과가 유사하나 소요비용이 대체약제보다 고가로 비용효과적이지 않아 비급여함
 - 단, 제약사가 대체약제의 산술평균가로 환산된 금액([REDACTED]) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.
 - 아울러, 대체약제인 dupilumab과 JAK 억제제가 청소년의 중증 아토피 피부염에 급여 확대 예정이고, 이 중 dupilumab 200mg는 신규 등재 예정이므로 대체약제 투약비용이 변동될 가능성이 있음. 따라서, 이를 고려한 협상이 필요하며 약가협상생략기준금액을 제시하지 않음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 신청품은 "전신요법 대상 성인 및 만 12세 이상 청소년의 중등증에서 중증 아토피 피부염의 치료"로 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 dupilumab, upadacitinib 등이 등재되어 있는 점 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가 기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 '전신요법 대상 성인 및 만 12세 이상 청소년의 중등증에서 중증 아토피 피부염'에 허가받은 JAK 1 억제제로, JAK는 JAK/STAT 신호 과정을 통해 다양한 사이토카인의 생성과 아토피 피부염의 진행에 관여하며, 신청품은 JAK1을 선택적으로 저해함으로써 염증 반응을 억제함.
- 신청품은 교과서¹⁾²⁾에서 아토피 피부염에 치료대안으로 언급되며, 임상진료지침³⁾에서 임상연구를 통해 성인과 청소년의 중등도에서 중증의 아토피 피부염에 효과적인 약제로 언급됨.
- [JADE TEEN]⁴⁾ 국소치료에 부적절한 반응을 보였거나, 전신치료제의 투여가 필요한 12세 이상 - 17세 이하의 중등도-중증의 아토피 피부염 환자(n=273)를 대상으로 abrocitinib 100mg, abrocitinib 200mg, 위약을 1:1:1 무작위 배정으로 투약하여 비교한 12주, 이중 맹검, 다기관(북미, 유럽, 아시아 태평양 지역) 3상 임상 연구한 결과,
 - 1차 평가지표인 12주차 IGA 개선 환자 비율은 abrocitinib 100mg vs 위약 (37/95[41.6%] vs 23/96[24.5%], p=0.0147), abrocitinib 200mg vs 위약(43/94[46.2%] vs 23/96[24.5%], p=0.003)로 각각 위약 대비 높은 비율의 IGA 개선을 보임
 - 1차 평가지표인 12주차 EASI 75 달성률은 abrocitinib 100mg vs 위약 (61/95[68.5%] vs 39/96[41.5%], p=0.0002), abrocitinib 200mg vs 위약 (67/94[72%] vs 39/96[41.5%], p<0.0001)로 각각 위약대비 개선 환자 비율이 높음.
- [JADE MONO-1]⁵⁾ 국소치료에 부적절한 반응을 보였거나, 전신치료제의 투여가 필요한 12세 이상의 중등도-중증의 아토피 피부염 환자(n=387)를 대상으로 abrocitinib 100mg, abrocitinib 200mg, 위약을 2:2:1 무작위 배정으로 투약하여 비교한 12주, 이중 맹검, 다기관(북미, 유럽, 호주) 3상 임상 연구한 결과,
 - 1차 평가지표인 12주차 IGA 개선 환자 비율은 abrocitinib 100mg vs 위약 (37/156[24%] vs 6/76[8%], p=0.0037), abrocitinib 200mg vs 위약 (67/153[44%] vs 6/76[8%], p<0.0001)로 각각 위약 대비 높은 비율의 IGA 개선을 보임.
 - 1차 평가지표인 12주차 EASI 75 달성률은 abrocitinib 100mg vs 위약 (62/156[40%] vs 9/76[12%], p<0.0001) abrocitinib 200mg vs 위약 (96/153[63%] vs 9/76[12%], p<0.0001)로 각각 위약대비 개선 환자 비율이 높음.
- [JADE MONO-2]⁶⁾국소치료에 부적절한 반응을 보였거나, 전신치료제의 투여가 필요한

12세 이상의 중등도-중증의 아토피 피부염 환자(n=391)를 대상으로 abrocitinib 100mg, abrocitinib 200mg, 위약을 2:2:1 무작위 배정으로 투약하여 비교한, 12주, 이중 맹검, 다기관(한국, 중국, 일본 등) 3상 임상 연구한 결과,,

- 1차 평가지표인 12주차 IGA 개선 환자 비율은 abrocitinib 200mg, abrocitinib 100mg, 위약군 (59/155[38.1%], 44/155[28.4%] vs 7/77[9.1%]; $p < 0.001$)으로 각각 위약대비 개선 환자 비율이 높음.
- 1차 평가지표인 12주차 EASI 75 달성률은 abrocitinib 200mg, abrocitinib 100mg, 위약군은 (94/154[61.0%], 69/155[44.5%] vs 8/77[10.4%]; $p < 0.001$)로 각각 위약대비 개선 환자 비율이 높음.

- [JADE REGIMEN]⁷⁾ 국소치료에 부적절한 반응을 보였거나, 전신치료제의 투여가 필요한 12세 이상의 중등도-중증의 아토피 피부염 환자(n=1,233)중에서 12주의 오픈라벨 유도기간 후 반응을 보인 환자(n=798)를 대상으로 abrocitinib 100mg, abrocitinib 200mg, 위약군에 1:1:1 무작위 배정으로 투여하여 비교한 52주(유도기간 12주, 유지기간 40주), 이중 맹검, 다기관, 3상 임상 결과,

- 1차 평가지표는 유지기간(40주)동안 급성악화(flare)가 발생한 환자수로 abrocitinib 200mg(44/266[16.5%]), abrocitinib 100mg(105/265 [39.6%]), 위약군에서 (207/267[77.5%])으로, 치료군의 flare 위험도는 abrocitinib 100mg vs 위약(HR 0.27; 95% CI 0.211-0.341; $p < 0.0001$), abrocitinib 200mg vs 위약(HR 0.1; 95% CI 0.07-0.136; $p < 0.0001$)로 위약대비 유의하게 flare 위험을 낮춤.

- [JADE COMPARE]⁸⁾ 국소치료에 부적절한 반응을 보였거나, 전신치료제의 투여가 필요한 18세 이상의 중등도-중증의 아토피 피부염 환자(n=838)를 대상으로 abrocitinib 100mg, abrocitinib 200mg, dupilumab, 위약을 2:2:2:1 무작위 배정으로 투약하여 비교한 16주, 이중 맹검, double dummy, 다기관, 3상 임상 결과,

- 1차 평가지표인 12주차 IGA 개선 환자 비율은 abrocitinib 100mg 군 (86/235[36.6%]), abrocitinib 200mg (106/219[48.4%]), dupilumab (88/241[36.5%]), 위약군 (18/129 [14.0%])이며, abrocitinib 투여군은 위약대비 개선 환자 비율이 높음.
- 1차 평가지표인 12주차 EASI 75 달성률은 abrocitinib 100mg(138/235 [58.7%]), abrocitinib 200mg(154/219[70.3%]), dupilumab(140/241 [58.1%]), 위약군 (35/129[27.1%])이며, abrocitinib 투여군은 위약대비 개선 환자 비율이 높음.

- [JADE EXTEND]⁹⁾ JADE COMPARE 연구에서 dupilumab을 투여하여 연구를 완료한 18세 이상의 성인 환자들(n = 223) 중 203명의 환자를 대상으로, 4주간의 wash out 기간을 거쳐 abrocitinib 200mg 및 100mg에 무작위 배정하여 비교한, 총 32주(JADE COMPARE 16주, wash out 4주, abrocitinib 투여기간 12주)의 3상 연장 임상 결과,

- 12주차에서 EASI 75는 dupilumab 반응자에서 각각 abrocitinib 100mg 83/92[90.2%], abrocitinib 200mg 43/46[93.5%], dupilumab 비반응자에서 각각 abrocitinib 100mg 21/31[67.7%], abrocitinib 200mg 16/20[80.0%]의 반응을 보임.

- [JADE DARE]¹⁰⁾ 국소치료에 부적절한 반응을 보였거나, 전신치료제의 투여가 필요한 18세 이상의 중등도-중증의 아토피 피부염 환자(n=727)를 대상으로 abrocitinib 200mg, dupilumab을 1:1 무작위 배정으로 투약하여 비교한 26주, double dummy, 활성약 대조,

다기관, 3상 임상 결과,

- 1차 평가지표인 2주차 PP-NRS 개선비율은 abrocitinib 200mg(172/357[48%]), dupilumab(93/364[26%])으로 두 투여군 차이는 22.6%(95% CI 15.8-29.5; $p < 0.0001$)으로 abrocitinib 200mg이 dupilumab 보다 가려움을 낮추는데 우월함을 보임.
- 1차 평가지표인 4주차에서 EASI 90은 abrocitinib 200mg(101/354[29%]), dupilumab(53/364[15%])으로 두 투여군 차이는 14.1%(95% CI 8.2-20.0; $p < 0.0001$)으로 abrocitinib 200mg이 dupilumab 보다 EASI를 낮추는데 우월함.
- 관련 학회¹¹⁾에 따르면, 성인 아토피 피부염에서 신청품은 임상에서 위약과 비교하여 EASI 반응률을 개선했으며, 가려움증 관련 지표에서는 dupilumab 대비 유의한 개선을 보여 효과와 안전성을 입증한 약제임. 성인 중증 아토피 피부염에서 dupilumab 등이 급여되고 있으나, 해당 약제가 부적절한 환자 등 신청품이 필요한 환자들이 있으므로 dupilumab 및 다른 JAK 억제제와 동등하게 급여함이 적절함. 아울러, 신청품은 12세 이상 청소년 아토피 피부염 환자에서 위약대비 유효성 및 안전성을 보인 약제이며, 가이드라인에서 dupilumab 및 upadacitinib과 동등하게 중증 아토피 피부염에 권고되는 약제임. 현재 중증 아토피 피부염 청소년 환자에 대한 치료대안이 부재한 상황이므로 급여의 필요성이 있음.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항 및 급여기준, 교과서, 임상 진료지침, 임상연구 논문, 학회의견 등을 고려하여, 아래와 같은 약제를 대체약제로 선정함.
 - 성인 중증 아토피 피부염: dupilumab 주사제, upadacitinib 경구제, baricitinib 경구제
 - 12세 이상 청소년 중증 아토피 피부염¹²⁾: dupilumab 주사제, upadacitinib 경구제
- 신청품의 1일 투약비용은 [] 원으로, 대체약제의 1일 투약비용인 [] 원보다 고가임.
 - 신청품의 대체약제인 dupilumab과 JAK 억제제가 청소년의 중증 아토피 피부염에 급여 확대 예정이고, 이 중 dupilumab 200mg는 신규 등재 예정이므로 대체약제 투약비용이 변동될 가능성 있음. 따라서 약가협상생략기준금액을 제시하지 않음.

○ 재정 영향¹³⁾

- 신청약가 기준
 - (성인 중증 아토피 피부염) 제약사 제출한 시장점유율 및 예상사용량¹⁴⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차 년도에 약 [] 원, 3차 년도에 약 [] 원이며, dupilumab, upadacitinib, baricitinib의 대체로 인한 재정영향¹⁵⁾은 1차 년도에 약 [] 원이 감소하고, 3차 년도에는 약 [] 원이 감소할 것으로 예상됨.
 - (12세 이상 청소년 중증 아토피 피부염) 제약사 제출한 시장점유율 및 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차 년도에 약 [] 원, 3차 년도에

약 ■■■원이며, dupilumab, upadacitinib의 대체로 인한 재정영향은 1차 년도에 약 ■■■원이 증가하고, 3차 년도에는 약 ■■■원이 증가할 것으로 예상됨.

- 대체약제 산술평균가로 환산된 금액 기준

- 제약사 제출한 시장점유율 및 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 전체 환자 기준(12세 이상 청소년 및 성인 환자)으로 대체약제 산술평균 고려할 경우에 1차 년도 약 ■■■원, 3차 년도 약 ■■■원임.

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 7개국(미국, 일본, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국) 약가집에 수재되어 있음.

References

- 1) Goldman-Cecil Medicine, 26e, 2020. Chapter 409. Eczemas, Photodermatoses, Papulosquamous Disease.
- 2) Paller and Mancini Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, 6e. Chapter 3. Eczematous Eruptions in Childhood.
- 3) A. Wollenberg, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. JEADV 2022, 36, 1409 - 1431.
- 4) Lawrence F. Eichenfield et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2021;157(10):1165-1173.
- 5) Simpson E.L, et al., Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial; The lancet (2020)
- 6) Silverberg et al., Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis A Randomized Clinical Trial; JAMA Dermatol.2020;156(8):863-873.
- 7) Andrew B., et al., Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial; Journal of American Academy of Dermatology (2021)
- 8) Bieber T., et al., Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis; NEJM (2021)
- 9) Vivian Y. Shi, et al. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). J Am Acad Dermatol (2022).
- 10) Kristian Reich, et al., Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial; Lancet 2022; 400: 273 - 82.
- 11) 대한천식알레르기학회(), 대한피부과학회(), 대한소아알레르기학회()
- 12) dupilumab 및 JAK 억제제는 청소년의 중증 아토피 피부염에 급여 확대 예정, dupilumab 200mg 은 2023년 제 1차 약제급여평가위원회에서 기심의되어 신규 등재 예정임.
- 13) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 14) 제약사제출 시장점유율 및 예상 사용량(200mg: %, 100mg: %, 50mg: %)
- 15) 절대재정소요금액= 제약사제시 예상사용량 x 신청가