

## 약제 영양급여의 적정성 평가 결과

reslizumab 100mg/10ml

(싱케어주(레슬리주맙), 한독테바(주))

**제형, 성분·함량 :**

- 1 바이알(10ml) 중 reslizumab 100mg

**효능 효과 :**

- 성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 다음의 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법 - 치료 시작 시 혈중 호산구 수 400cells/ $\mu$ l

**약제 급여 평가 위원회 심의**

**2023년 제7차 약제급여평가위원회 : 2023년 7월 6일**

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2023년 3월 17일

※ 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
  - 신청품은 “성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법”에 허가받은 약제로, 비교약제인 표준요법 대비 천식 악화 빈도 등을 감소시켜 임상적 유용성 개선이 인정되며, 경제성평가 결과 비용-효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.
    - 다만, 신청품의 경제성평가 분석 시 효용 및 사망률 추정에 따른 비용효과비에 불확실성이 있는 점, 기 등재된 유사 천식치료제의 비용 등을 고려한 약가 협상이 필요함.

## 나. 평가 내용

- 진료상 필수 여부
  - 신청품은 “성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 다음의 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법(치료 시작 시 혈중 호산구 수  $400\text{cells}/\mu\text{l}$ )”에 허가 받은 약제로, 해당 적응증에 대체 가능한 치료법이 급여되고 있으므로 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.
- 임상적 유용성
  - 신청품은 성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법으로 허가받은 Interleukin-5(IL-5) 길항제인 생물학적 제제로, 호산구의 성장과 분화, 활성화 및 생존에 주요한 역할을 하는 IL-5에 특이적으로 결합하여 IL-5가 세포 표면 수용체에 결합하는 것을 방해함으로써 호산구의 생성과 활성을 억제함.
  - 신청품은 교과서에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법에 사용하는 약제로 언급되며<sup>1)2)3)4)5)6)7)8)</sup>, 국내외 임상진료지침에서 4단계 치료로 조절되지 않는 중증 천식에서 5단계 추가(add-on) 치료로서 권고됨<sup>9)10)11)12)</sup>.
  - [Systematic Review①]<sup>13)</sup> 기존 치료에 반응하지 않는 중증 호산구성 성인 및 소아 만성 천식환자(n=약7600)에서 IL-5 치료제의 효과를 비교하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 항 IL-5 치료제들은 기존 치료로 잘 조절되지 않는 중증 호산구성 천식 환자에서 임상적으로 의미있는 천식 악화 비율을 절반 정도 감소시켰음. 이 중 reslizumab 관련 연구는 5편이었으며, reslizumab IV의 Rate Ratio(RR)는 0.43로 분석됨(95% CI 0.33 to 0.55; high-certainty evidence).

- [Systematic Review②]<sup>14)</sup> 조절되지 않는 호산구성 천식 환자(n=1366)에서 신청품의 위약 대비 유효성과 안전성을 평가하기 위하여 신청품의 위약대조 RCT 임상시험을 대상으로 체계적 문헌고찰 및 메타 분석을 수행한 결과, 신청품은 위약 대비 천식 악화를 통계적으로 유의하게 감소시켰으며 (OR=0.46, 95% CI 0.35-0.59, p<0.00001), FEV1 (SMD=0.16, 95%CI 0.10 to 0.23), ACQ<sup>15)</sup> 점수 (SMD= -0.26, 95%CI -0.36 to -0.16, p <0.00001)와 혈중 호산구수 (SMD= -475.62, 95%CI -528.41 to -422.83, p <0.00001) 를 통계적으로 유의하게 개선함.
- [Study 3082/3083]<sup>16)</sup> 전년도 1회 이상 악화 발생 및 혈중 호산구 수 400cells/ $\mu$ l 이상의 중간/고용량 흡입 스테로이드 기반 치료에 조절되지 않는 12-75세의 천식 환자 (n=244, 232)를 대상으로 한 쌍의, 다기관, 이중맹검, 평행군, 무작위 위약대조 3상 시험결과, 1차 유효성 변수인 임상적 천식 악화의 연간 빈도는 두 연구 모두에서 위약군 대비 신청품군이 통계적으로 유의하게 감소됨(study 1: RR 0.50 [95% CI 0.37 - 0.67]; study 2: 0.41 [0.28 - 0.59]; both p<0.0001).
- [Study 3081]<sup>17)</sup> 중간 용량 이상의 ICS 사용에도 적절히 조절되지 않는 혈중 호산구 수치 400cells/ $\mu$ l 이상인 12세 이상의 천식 환자(n=315)를 대상으로 한 무작위배정, 이중맹검, 다기관, 위약 대조, 평행군, 고정-용량, 3상 임상시험 결과, 1차 평가지표인 16주 후 위약군 대비 FEV1 평균변화량 차이는 신청품 3.0mg/kg군에서 위약군 대비 유의한 개선을 보였음.
- [Study 3084]<sup>18)</sup> 중간용량 이상의 ICS 사용에도 천식증상이 적절히 조절되지 않는 성인 환자(ACQ-7 score $\geq$ 1.5)를 대상으로 (n=492) 한 무작위배정, 이중맹검, 다기관, 위약대조 3상 임상시험 결과, 1차 평가지표인 16주 후 위약군 대비 FEV1 평균변화량 차이는 신청품군에서 위약군 대비 유의한 개선을 보이지 못함 (255mL vs 187mL, p=0.17). 다만, 혈중 호산구 수치 400 cells/ $\mu$ l 이상 하위군을 대상으로 분석한 결과는 신청품군에서 위약군 대비 통계적으로 유의한 개선이 있었음 (272mL vs 2mL, p=0.046).

#### ○ 비용 효과성

- 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 천식 치료의 추가 유지요법으로서 고용량의 ICS/LABA 복합제, LAMA, 생물학적제제 추가가 우선적으로 권고되며(preferred), 다른 선택제(other options)로는 저용량 경구용 스테로이드(OCS<sup>19)</sup>) 제제가 있음<sup>20)</sup>. 현재 약제급여목록에 등재되어있는 천식치료제 중 대체 가능성 및 기심의 사례 등을 고려하여 ICS/LABA 복합제와 LAMA 또는 경구용 스테로이드 병용요법을 대체요법으로 선정함.
- 신청요법의 4주 소요비용은 [ ] 원으로 대체요법의 4주 소요비용인 [ ] 원 대비 고가임<sup>21)22)23)24)25)26)</sup>.

- 신청품은 비교약제 대비 천식악화 빈도 등을 유의하게 개선하였으며, 소요비용이 고가이므로 경제성 평가 대상에 해당함. 비용-효용분석 결과 표준치료법 대비 ICER는 [redacted] 원/QALY임.
- 천식 유지상태의 효용 및 악화 입원 시 사망률 추정의 불확실성을 고려한 ICER는 약 [redacted] 원/QALY임.

○ 재정 영향<sup>27)</sup>

- 제약사 제출 예상사용량<sup>28)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은<sup>29)</sup> 1차년도에 약 [redacted] 원, 3차년도에 약 [redacted] 원으로 예상됨. 신청품이 기존 치료법에 부가적으로 사용되는 경우 절대재정 소요금액 만큼 재정이 증가할 수 있으나, 대체약제 등을 일부 대체하는 경우 재정증분은 이보다는 낮을 가능성도 있음.

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품 100mg/10ml은 A7국가 중 미국, 영국, 스위스 등에 수재되어 있음.

## References

- 1) Goldman-Cecil Medicine. 26th edition. (2020)
- 2) Middleton's Allergy: Principles and Practice. Ninth Edition (2020)
- 3) Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 6e (2022)
- 4) Basic & Clinical Pharmacology, 15e. (2021)
- 5) Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine 7e (2022)
- 6) Immunotherapies for Allergic Disease (2020)
- 7) Current Medical Diagnosis & Treatment, 61e. (2022)
- 8) Textbook of Allergy for the Clinician, Second ed. (2021)
- 9) 천식 진료지침 5차 개정. 대한결핵및호흡기학회 (2022).
- 10) 한국천식진료지침, 대한천식알레르기학회 (2021)
- 11) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023 Global Initiative for Asthma(GINA).
- 12) British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. 2019.
- 13) Farne HA et al. Anti-IL-5 therapies for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Jul 12;7(7):CD010834.
- 14) Jinfeng Li, et al. The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. Journal of Asthma 2017;54(3):300-307
- 15) ACQ: Asthma Control Questionnaire
- 16) Castro M, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med 2015 May;3(5):355-66.
- 17) Bjermer et al. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma with Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. Chest. Oct 2016;150:789-798
- 18) Corren et al. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients with Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. Chest. 2016;150(4):799-810.
- 19) OCS; Oral Cortico-Steroid, 경구용 코르티코스테로이드
- 20) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023 Global Initiative for Asthma(GINA).
- 21) 신청품의 단위비용은 제약사 신청가이며, 대체약제의 단위비용은 단일품목인 경우 약제급여목록및급여상한금액표(2023.7.1.) 기준으로, 단일품목이 아닌 경우 2022년도 연간 주성분별 가중평균가를 기준으로 산출함.
- 22) 허가사항 용법용량이 범위로 제시된 경우, 약제의 1일 상용량은 최소-최대 중간값으로 하였으며, 투약비용은 각각 최소, 최대 함량의 투약비용의 중간값으로 산출함. 다만, 산출된 상용량이 급여목록에 있는 품목(합산포함)으로 산출되는 경우 해당 성분 함량의 가격을 합산하여 산출함.
- 23) 대체약제 중 경구용 스테로이드(OCS)의 경우 청구량이 가장 많은 methylprednisolone을 대표적으로 선정하여 소요비용을 계산함
- 24) 질환의 중증도에 따라 투여량이 결정되는 ICS/LABA 제제는 중증 천식(Step 5)에 사용되는 ICS/LABA 제제의 상용량 및 각 제제별 대응용량을 허가사항 권장 용법용량 및 GINA 임상진료지침의 스테로이드 용량 비교, 학회의견 등을 기반으로 용법용량을 결정함.
- 25) 신청품과 대체약제에서 병용약제의 약품비(ICS/LABA)는 동일하며, ICS/LABA/LAMA 3제복합제의 경우는 포함하지 않음. 기타 동일하게 신청요법과 대체요법에 추가적으로 병용하여 사용될 수 있는 SABA제제,

Leukotriene 조절제, Antiphyline 제제 등은 투약비용 산출시 제외함.

26) 신청품의 경우 표현형 검사비(혈액검사-호산구수), 정맥점적주사, 생리식염수 비용 등이 추가될 수 있음.

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

	1차년도	2차년도	3차년도
28) 제약사 제출 예상 사용량	■	■	■
예상 사용량(병)	■	■	■

29) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가