

듀피젠트프리필드주300밀리그램(두필루맙,유전자재조합)((주)사노피-아벤티스코리아)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	dupilumab 300mg(2mL/관)
제형 및 성상	투명 내지 약간 유백광의 무색 내지 미황색의 액이 주사침이 부착된 무색 투명한 유리 프리필드시린지(PFS) 또는 안전덮개가 있는 주사침이 부착된 무색 투명한 유리 프리필드시린지(PFS-S)에 든 주사제
효능·효과	국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피피부염 성인 환자의 치료 이 약은 단독으로 또는 국소코르티코스테로이드와 병용으로 투여한다.
용법·용량	이 약은 피하주사로 투여한다. 이 약의 권장용량은 성인에서 첫 회 600mg(300mg을 다른 투여부위로 연속 2회)투여하고, 이후 2주 간격으로 300mg을 투여하는 것이다. 이 약은 단독으로 또는 국소코르티코스테로이드와 병용으로 투여한다. 국소 칼시뉴린 저해제를 사용할 수 있으나, 얼굴, 목, 접힘 부위 및 생식기 부위 같은 문제가 되는 부위에만 사용하도록 한다.
의약품 분류	142 (자격요법제(비특이성면역원제포함))
ATC	D11AH05
약리기전	IL-4/13 inhibitor (IL-4/13의 IL-4 receptor α 에 결합하여 Th-2 유래 염증반응을 유발하는 cytokine의 방출을 억제하는 인간화 단클론 항체임) ¹⁾ .
품목허가일	2018년 3월 30일

1) Dermatology. 4e. 2018. Ch.12> Atopic dermatitis

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성²⁾³⁾⁴⁾

- 아토피 피부염은 매우 흔한 피부과적 질환의 하나로, 전 세계적으로 성인의 약 1-3%에서 발생하며, 국내 성인의 약 3.4%가 아토피 피부염 진단 경험이 있음⁵⁾.
 - 아토피 피부염은 천식, 알레르기 비염 또는 피부염의 가족력이 특징인 아토피 상태가 피부에 나타나는 질환이며, 유전자 감수성으로 인한 피부 장벽의 결함, 면역체계의 내재적 결함, 그리고 비정상적 면역반응 등의 복합 요소의 염증성 피부질환으로 가려움증을 동반함.
 - 아토피 피부염의 발생과 지속에 중요한 면역학적 인자는 Th2 세포로 알려져 있으며, 아토피피부염의 비병변부에는 Th2 cytokine인 IL-4, IL-13 등이 증가하여 있고, 이로 인해 피부장벽이 쉽게 손상됨.
 - 피부장벽의 손상은 외부 항원의 투과를 쉽게 만들고, 침투된 알레르겐이 수지상 세포와 만나면서 Th2 세포를 활성화시킴.
 - 활성화된 Th2 세포에서 IL-4, IL-13 등이 분비되는데, 각 cytokine은 항균 펩타이드와 피부장벽 기능에 중요한 여러 단백질을 저하시키며, 염증 및 가려움증을 일으킴. 또한, 병변이 만성화되면서 Th2 세포의 지속적인 활성화와 Th1 반응의 증가로 표피의 과증식 및 태선화를 일으키게 됨.
 - 아토피 피부염의 중증도⁶⁾⁷⁾는 EASI(Eczema Area and Severity Index), SCORAD⁸⁾, IGA⁹⁾ 등으로 분류함. SCORAD \geq 15 또는 EASI \geq 16의 경우 '중등도 이상의 아토피 피부염'으로 정의함¹⁰⁾.

2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Chapter. 71: Eczema, Psoriasis, Cutaneous Infections, Acne, and Other Common Skin Disorders

3) Clinical Dermatology, Chapter. Dermatitis > ATOPIC DERMATITIS

4) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th ed, 2012. Chapter 14: Atopic Dermatitis (Atopic Eczema)

5) 2016 국민건강통계, 보건복지부 질병관리본부

6) Lawrence F. Eichenfield, Guidelines of Care for The Management of Atropic Dermatitis, J Am Acad Dermatol. 2014 February; 70(2):338-351

7) Expert perspectives on management of moderate-to-severe atopic dermatitis: a multidisciplinary consensus addressing current and emerging therapies. J Allergy Clin immunol Pract. 2017;5(6):1519-1531

8) SCORing Atopic Dermatitis

9) Investigator's Global Assessment

10) 2015 한국 아토피피부염 치료 가이드라인, 아토피피부염학회

(2) 약제 특성

- 신청품은 “국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피피부염 성인환자의 치료”에 허가받은 인간화 단클론항체로 IL-4의 α subunit에 선택적으로 결합하여 IL-4와 IL-13 수용체를 직접적으로 저해함으로써 Th2관련 염증반응을 유발하는 cytokine의 방출을 억제함¹¹⁾¹²⁾¹³⁾.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾에서 아토피 피부염에 효과적인 약제로 언급하고 있으며 임상진료지침¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾에서 ‘국소치료제’ 또는 ‘전신면역억제제’로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피 피부염 환자에게 신청품을 권고하고 있음.

(4) 임상시험 결과

- [메타분석]²²⁾ 성인의 중등도-중증의 아토피 피부염 환자를 대상으로 dupilumab을 투여한 무작위배정 임상시험 6편을 선정하여 메타분석을 수행한 결과²³⁾,
 - 신청품은 EASI²⁴⁾ score 에서 placebo 대비 SMD²⁵⁾= -0.86(95%

11) Dermatology. 4e. 2018 . Ch. 12: Atopic dermatitis

12) Clinical Immunology: Principles and Practice. 5e. 2019. Ch. 44: Atopic and Contact Dermatitis

13) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13e. 2018. Ch. 70: Dermatological Pharmacology

14) Clinical Immunology: Principles and Practice. 5e. 2019. Ch. 44: Atopic and Contact Dermatitis

15) Skin Disease: Diagnosis and Treatment. 4e. 2018. Ch. 2: Eczema

16) Treatment of Skin Disease: Comprehensive Therapeutic Strategies. 5e. 2018. Ch. 17: Atopic dermatitis

17) Dermatology. 4e. 2018. Ch. 12: Atopic dermatitis

18) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13e. 2018. Ch. 70: Dermatological Pharmacology

19) 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.

20) 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

21) 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.

22) 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

23) 메타분석 결과에서 신청품의 허가사항과 동일한 300mg q2w의 결과값만을 인용함

CI [-1.02, -0.71], $I^2=42\%$), IGA response²⁶⁾에서 placebo 대비 RR=3.89(95% CI [3.02, 5.00], $I^2=34\%$), 그리고 affected BSA(Body Surface Area)에서 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], $I^2=11\%$)으로 유의한 차이를 보이지 않음.

○ [SOLO 1 & SOLO 2]²⁷⁾ 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 이상 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 평가지표²⁸⁾ 결과 중, 16주 시점의 EASI75 반응률은 SOLO1 및 SOLO2 연구에서 dupilumab 격주 투여군 및 dupilumab 매주 투여군에서 모두 위약군 대비 유의하게 개선됨($p<0.001$).
- 안전성 평가결과, 부작용 발생 비율은 SOLO1 및 SOLO2 연구에서 치료 그룹 간 유사함. dupilumab 투여군에서 중등도-중증의 주사부위 반응이 자주 발생하였고, 아토피 피부염의 악화 및 피부감염은 placebo군에서, 알러지 또는 상세불명의 결막염은 dupilumab 투여군에서 자주 발생함.

○ [LIBERTY AD CHRONOS]²⁹⁾ 중등도-중증의 성인 아토피피부염 환자

24) Eczema Area and Severity Index

25) standardized mean difference

26) 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)

27) E.L. simpson et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis, N Engl J Med 2016;375:2335-48

28) Key secondary endpoint로서, 16주째 EASI(Eczema Area and Severity Index)가 baseline대비 75% 이상 개선된 환자의 비율 (EASI75), 2차 평가변수로서 16주째 EASI50 또는 EASI-0 개선된 환자의 비율, EASI score 변화율, SCORAD score, GISS, Pruritus NRS, 2주 및 16주째 pruritus NRS 평균 변화율, ELQI, POEM, HADS 등

29) 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

(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, EASI75 반응률을 평가한 결과,

- 1차 평가지표인 16주 시점의 IGA0/1이고 baseline대비 IGA 2점 이상 감소한 환자는 dupilumab 격주+TCS³⁰⁾ 투여군에서 39%, dupilumab 매주+TCS 투여군에서 39%, 위약+TCS 투여에서 12%로 dupilumab 투여군에서 위약군 대비 유의하게 개선됨(p<0.001). EASI75 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 평가지표³¹⁾중 52주 시점의 IGA0/1이고 baseline대비 IGA 2점 이상 감소, EASI75 반응률, 16주 및 52주 시점의 NRS³²⁾개선에서도 dupilumab 투여군에서 위약군 대비 유의하게 개선됨³³⁾(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+TCS 군에서 위약+TCS군 대비 많이 발생하였으나 대부분의 경우 추가적 치료가 필요하지 않았음.

○ [LIBERTY AD CAFE]³⁴⁾ cyclosporine(CyA)에 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

30) Topical corticosteroids

31) 52주 쯤 IGA 0/1 이고 baseline 대비 IGA 2점 이상 감소한 환자의 비율, EASI75 반응률, 16주 쯤 EASI50 또는 EASI90 반응률, EASI score 변화율, SCORAD score, GISS, Pruritus NRS, 2주 및 16주 쯤 pruritus NRS 평균 변화율, ELQI, POEM, HADS

32) Pruritus numerical rating scale

33) Key secondary efficacy endpoints

	Week 16			Week 52		
	placebo+ TCS	dupilumab q2w+ TCS	dupilumab qw+ TCS	placebo+ TCS	dupilumab q2w+ TCS	dupilumab qw+ TCS
IGA 0/1 and reduction of 2≥points	12%	39% p<0.0001	39% p<0.0001	13%	36% p<0.0001	40% p<0.0001
Achieved EASI75	23%	69% p<0.0001	64% p<0.0001	22%	65% p<0.0001	64% p<0.0001
NRS score improvement ≥4 points	20%	59% p<0.0001	51% p<0.0001	13%	51% p<0.0001	39% p<0.0001

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

EASI75 반응을 평가한 결과,

- 1차 평가지표인 16주 시점의 EASI75 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 평가지표³⁵⁾인 16주 시점의 EASI50 및 EASI90 반응률, 이전 CsA 투여 경험이 있는 환자군의 EASI75 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)³⁶⁾.
- 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.

(5) 학회의견

- 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 의견임³⁷⁾.

35) 16주 쯤 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

36) secondary efficacy endpoints

	Week 16		
	placebo+ TCS	dupilumab q2w+ TCS	dupilumab qw+ TCS
Achieved EASI90	12%	45.8% p<0.001	37.3% p<0.001
Achieved EASI50	43.5%	85.0% p<0.001	85.5% p<0.001
EASI75(prior CsA exposure)	26.4%	58.0% p<0.001	56.5% p<0.001

37) 대한피부과학회()

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 “국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피피부염 성인 환자의 치료”에 허가 받은 약제로, 희귀질환 등 소수의 환자집단 대상 여부 등을 고려시, 약제의 요양급여 대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토 결과 (2018년 8월 8일³⁸⁾, 2019년 8월 14일³⁹⁾)

구 분	세부인정기준 및 방법
<p>[142]</p> <p>Dupilumab 주사제 (품명: 듀피젠트프리필드주 300밀리그램)</p>	<p>1. 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>가. 투여대상</p> <p>3년 이상 증상이 지속되는 성인(만18세 이상) 만성 중증 아토피피부염 환자로서 다음의 조건을 모두 만족하는 경우</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>1) 1차 치료제로 국소치료제(중등도 이상의 코르티코스테로이드 또는 칼시뉴린 저해제)를 4주 이상 투여하였음에도 적절히 조절되지 않고, 이후 전신 면역억제제(Cyclosporine 또는 Methotrexate)를 3개월 이상 투여하였음에도 반응(EASI(Eczema Area and Severity Index) 50%이상 감소)이 없거나 부작용 등으로 사용할 수 없는 경우</p> <p>* 동 약제 투약개시일 6개월 이내에 국소치료제 및 전신 면역억제제 투여이력이 확인되어야 함.</p> <p>2) 동 약제 투여시작 전 EASI 23 이상</p> <p>나. 평가방법</p> <p>1) 동 약제를 14주간 투여 후 16주째 평가하여 EASI가 75%이상 감소한 경우 추가 6개월의 투여를 인정함.</p> <p>2) 이후에는 지속적으로 6개월마다 평가하여 최초 평가결과가 유지 되면 지속적인 투여를 인정함.</p> <p>다. 원내처방을 원칙으로 하며, 퇴원 시 및 외래에서의 1회 처</p>

38) 2018년 제8차 약제급여기준 소위원회

39) 2019년 제5차 약제급여기준 소위원회

	<p>방기간은 최대 4주 분까지로 함.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 단, 최초 투약일로부터 24주 이후에 안정된 질병활동도를 보이고 부작용이 없는 환자의 경우에는 최대 8~12주분까지 인정함. <p>라. 동 약제는 자가주사제인 점을 고려하여, 투여기간 등의 확인을 위한 '환자용 투약일지'를 환자가 작성하고, 요양기관이 이를 관리하여야 함.</p> <p>2. 동 약제는 아토피 관련 진료과(피부과, 알레르기내과, 소아청소년과(소아알레르기 호흡기)) 전문의가 처방하여야 하며, 최초 투여 시 투여대상 및 지속투여 시 반응평가에 대한 객관적 자료(약제투여 과거력, EASI 산출근거, 환부 사진 등)를 반드시 제출하여야 함.</p>
--	---

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 독일, 일본, 이태리, 영국, 프랑스에 등재되어 있음.