

듀피젠트프리필드주200(두필루맙, 유전자재조합)((주)사노파-아벤티스코리아)

가. 약제 정보

구 분	내 용																					
삼의 대상 구분	결정 신청																					
주 성분 함량	1관 중 dupilumab 200mg/1.4mL																					
제 형 및 성 상	투명 내지 약간 유백광의 무색 내지 미황색의 액이 안전덮개가 있는 주사침이 부착된 무색 투명한 유리 프리필드시린지(PFS-S)에 든 주사제																					
효능 · 효과	1. 아토피피부염 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 아토피피부염의 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																					
용법 · 용량	1. 아토피피부염 - 성인: 초회 용량으로 600mg 투여, 이후 유지 용량으로 300mg을 2주 간격으로 피하투여 - 소아(만 6-11세) 및 청소년(만 12-17세) <table><tr><th>몸무게</th><th>초회 용량</th><th>유지 용량</th></tr><tr><td>15kg이상 30kg미만</td><td>600mg</td><td>300mg(4주 간격)</td></tr><tr><td>30kg이상 60kg미만</td><td>400mg</td><td>200mg(2주 간격)</td></tr><tr><td>60kg 이상</td><td>600mg</td><td>300mg(2주 간격)</td></tr></table> - 소아(만 6개월-만5세) <table><tr><th>몸무게</th><th>초회 용량</th><th>유지 용량</th></tr><tr><td>5kg이상 15kg미만</td><td>200mg</td><td>200mg(4주 간격)</td></tr><tr><td>15kg이상 30kg미만</td><td>300mg</td><td>300mg(4주 간격)</td></tr></table> 이 약은 단독으로 또는 국소 코르티코스테로이드와 병용으로 투여할 수 있다. 국소 칼시뉴린 저해제를 사용할 수 있으나, 얼굴, 목, 접힘 부위 및 생식기 부위 같은 문제가 되는 부위에만 사용하도록 한다. 2. 천식 - 초회 용량으로 400mg, 유지 용량으로 200mg을 2주 간격으로 투여 혹은	몸무게	초회 용량	유지 용량	15kg이상 30kg미만	600mg	300mg(4주 간격)	30kg이상 60kg미만	400mg	200mg(2주 간격)	60kg 이상	600mg	300mg(2주 간격)	몸무게	초회 용량	유지 용량	5kg이상 15kg미만	200mg	200mg(4주 간격)	15kg이상 30kg미만	300mg	300mg(4주 간격)
몸무게	초회 용량	유지 용량																				
15kg이상 30kg미만	600mg	300mg(4주 간격)																				
30kg이상 60kg미만	400mg	200mg(2주 간격)																				
60kg 이상	600mg	300mg(2주 간격)																				
몸무게	초회 용량	유지 용량																				
5kg이상 15kg미만	200mg	200mg(4주 간격)																				
15kg이상 30kg미만	300mg	300mg(4주 간격)																				

구 분	내 용
	- 초회 용량으로 600mg, 유지 용량으로 300mg을 2주 간격으로 투여 혹은 - 경구 코르티코스테로이드 의존성이 있거나 중등도에서 중증 아토피 피부염을 동반하고 있는 경우 초회 용량으로 600mg, 유지 용량으로 300mg을 2주 간격으로 투여
의약품 분류	142(자격요법제(비특이성면역억제제를 포함)): 전문의약품
ATC	D11AH05
약리기전	IL-4 및 IL-13 억제제 ¹⁾
품목허가일	2020년 5월 6일

1) Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 14e. 2023.

(1) 대상 질환의 특성²⁾

- 아토피피부염은 오래 지속되는 만성 염증성 피부 질환으로 심한 가려움증과 반복되는 피부염증이 생김.
- (역학) 아토피피부염은 주로 영유아기에 발생하는 만성 염증성 피부염이지만 성인기까지 지속되거나 성인기에 새로 발생할 수도 있음. 아토피피부염의 유병률은 세계적으로 증가하는 추세에 있으며, 우리나라에서 소아의 10~20%, 성인의 1~3% 정도가 아토피피부염을 앓고 있는 것으로 추정됨.
- (전신 치료) 일반적인 아토피피부염 치료에 반응이 없거나 심한 아토피피부염 환자의 경우 생물학적 제제, 사이클로스포린과 같은 전신 면역 조절제, 자외선 치료와 같은 광선 치료를 사용하는 전신 치료를 할 수 있음.
 - (생물학적 제제) 아토피피부염의 이상 면역 반응을 일으키는 염증 물질을 억제하는 작용을 통해 기존 치료에 효과가 없는 심한 아토피피부염 환자에서 사용될 수 있음.

(2) 약제 특성³⁾

- 신청품은 ‘성인, 청소년 및 소아에서 국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피피부염의 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.

2) 질병관리청, 국가건강정보포털, 건강정보, 아토피피부염.

3) 식품의약품안전처, 의약품 품목허가 보고서, 듀피켄트프리필드주300밀리그램(두필루맙, 유전자재조합). 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서⁴⁾⁵⁾에서 IL-4 및 IL-13 모두를 저해하는 IgG4 사람 단클론 항체로 언급되며, 임상진료지침⁶⁾⁷⁾에서 전신 치료를 요하는 중증 아토피 피부염 소아 및 청소년 환자의 치료에 권고되고 있음.

Stepped-care plan for children and adolescents with atopic eczema

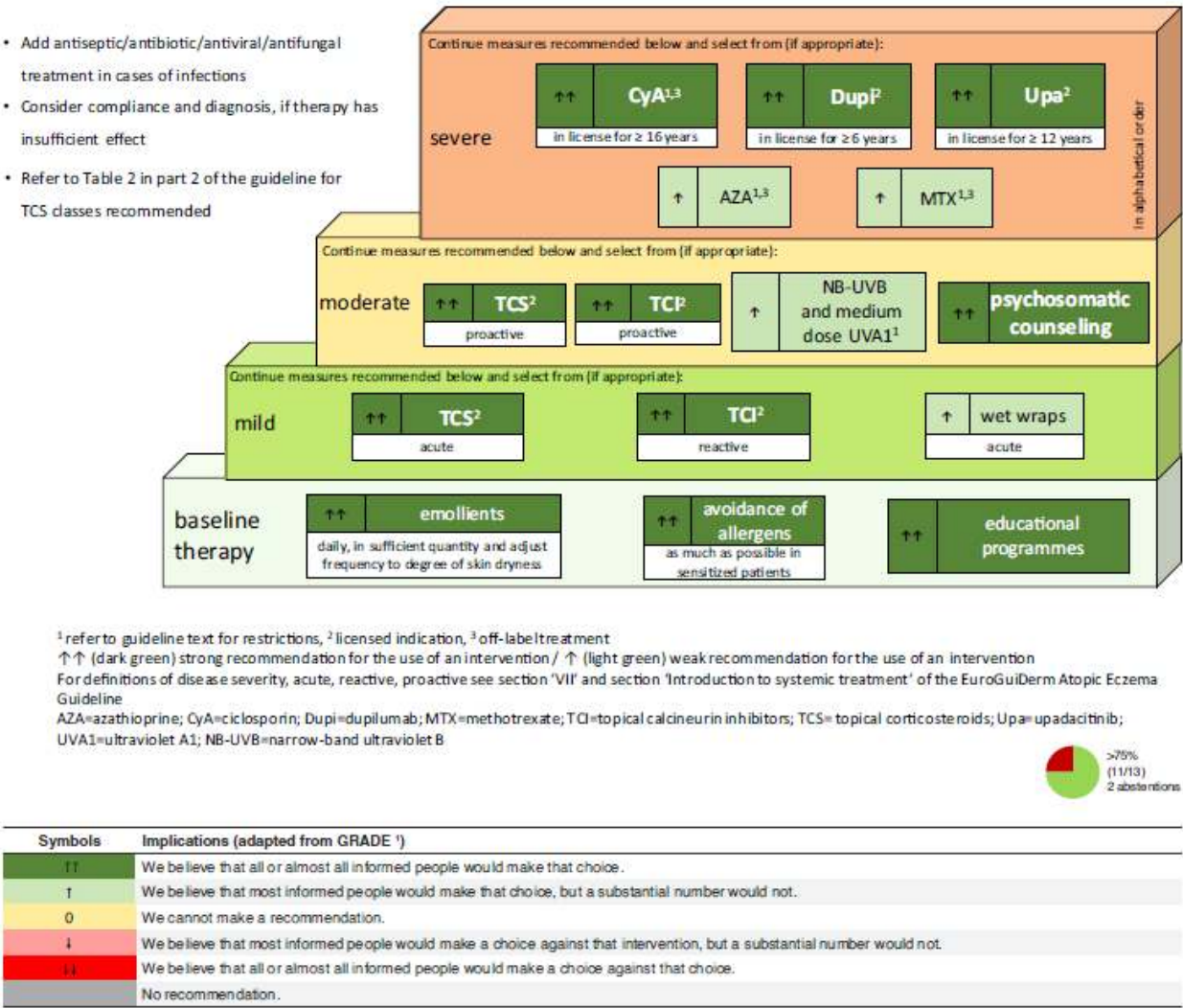


Figure 2 Stepped-care plan for children and adolescents with AE.

4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e. 2022. Chapter 350: Mechanisms of Regulation and Dysregulation of the Immune System

5) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14e. 2023. Chapter 75: Dermatological Pharmacology

6) 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.

7) 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.

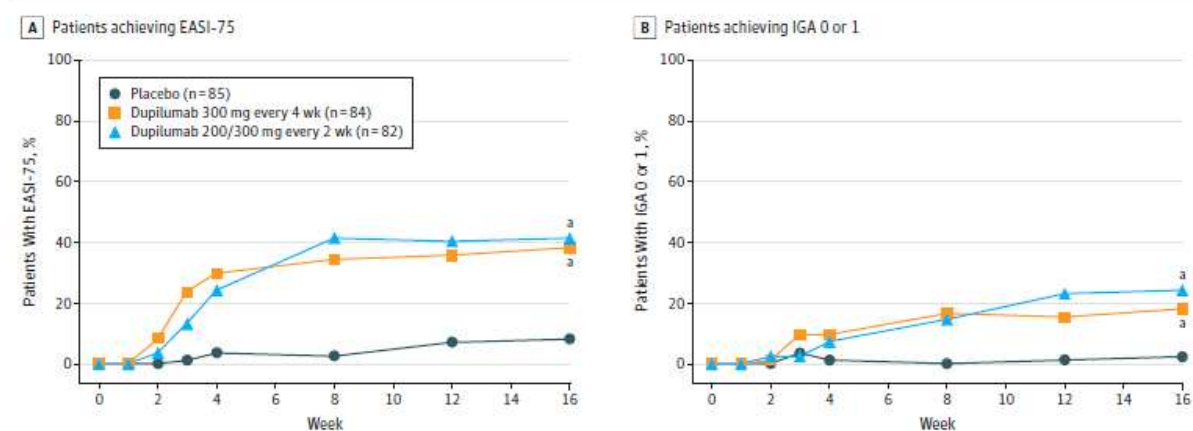
(4) 임상 시험 결과

<청소년 아토피피부염>

○ [AD-1526]⁸⁾ 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 단독 요법(q2w, q4w) 또는 위약을 투여한 결과, 신청품군에서 16주째 공동 1차 평가지표 모두를 달성함.

- (유효성) 공동 1차 평가지표인 16주째 EASI-75⁹⁾ 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 점수¹⁰⁾ 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 $P < .001$).

Figure 2. Proportion of Patients Achieving Coprimary End Points Over Time to Week 16



A, Patients achieving 75% or more improvement from baseline in Eczema Area and Severity Index (EASI-75). B, Patients achieving Investigator's Global Assessment (IGA) scores of 0 or 1.

^a $P < .001$ vs placebo.

- (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%).

8) 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.

9) 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)

10) Investigator's Global Assessment, scores range from 0 to 4, with higher scores indicating greater severity

- [연장시험]¹¹⁾ 기존 신청품 임상시험(1~3상)에 참여했던 중등도에서 중증 아토피피부염 청소년 환자 294명을 대상으로 한 장기 연구결과,
 - (유효성) 52주째 IGA 점수¹²⁾ 0-1 달성 환자 비율은 42.7%로 나타났으며, EASI-75¹³⁾ 달성 환자 비율은 81.2%로 분석됨.

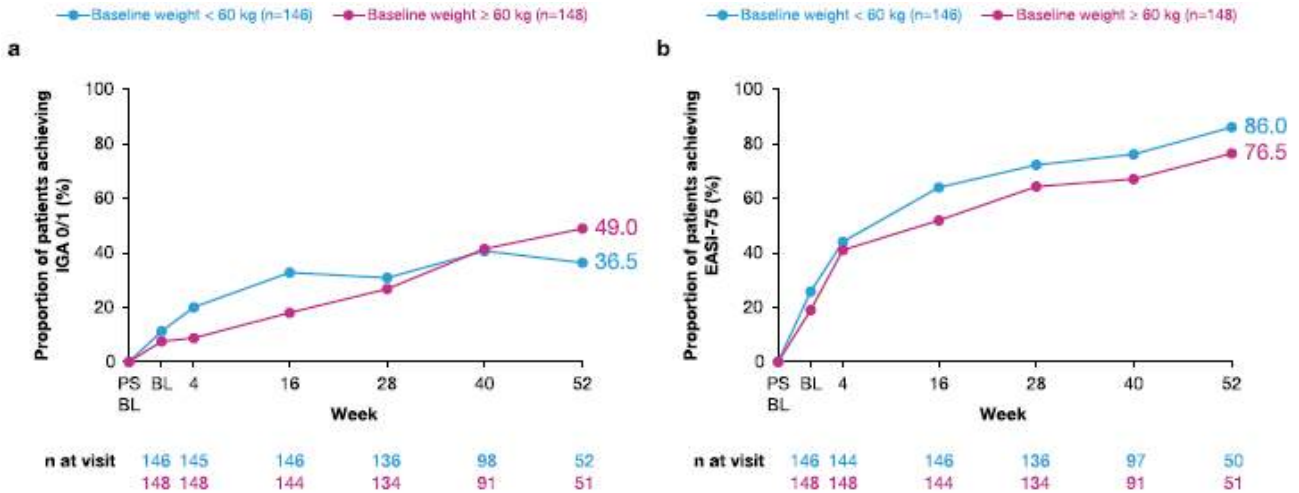


Fig. 4 Efficacy outcomes from PSBL through week 52 by patient baseline weight. Proportion of patients achieving (a) IGA 0/1 or (b) EASI-75, and (c) mean % change in EASI. BL baseline, EASI Eczema

Area and Severity Index, EASI-75 patients achieving a $\geq 75\%$ reduction in EASI compared with PSBL, IGA Investigator's Global Assessment, PSBL parent study baseline, SD standard deviation

- (안전성) 신청품군의 장기 안전성은 성인에서 나타난 것과 유사하였으며, 대부분의 치료 관련 이상반응은 경도 또는 중등도 수준이었음.

11) 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.

12) Investigator's Global Assessment, scores range from 0 to 4, with higher scores indicating greater severity

13) 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)

<소아 아토피피부염>

- [AD-1625]¹⁴⁾ 국소치료제로 적절히 조절되지 않는 중증 아토피피부염 소아 환자(만 6~11세) 367명을 대상으로 한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험에서 신청품(q2w, q4w) + 국소 코르티코스테로이드(TCS¹⁵⁾) 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 점수¹⁶⁾ 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-75¹⁷⁾는 위약군 대비 신청품군에서 유의하게 더 많은 환자가 달성되었음(q2w, 67.2%; q4w, 69.7%; placebo, 26.8%; both P<.0001).

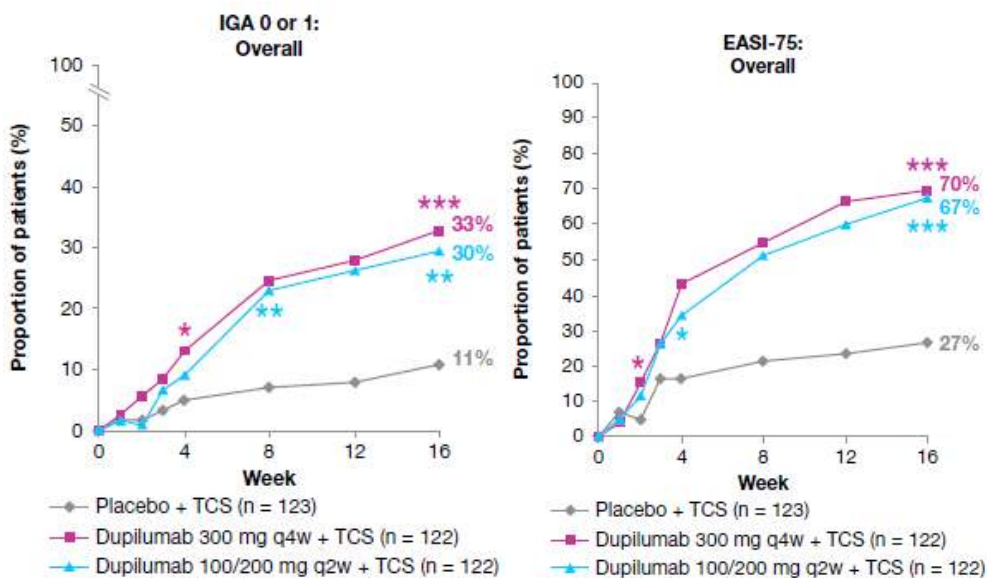


Fig 1. Atopic dermatitis. Proportion of patients achieving co-primary endpoints of an IGA score of 0 or 1 and EASI-75, and the LS mean percentage change in EASI over time in the overall population and the baseline weight <30-kg and ≥30-kg subgroups. *EASI*, Eczema Area and Severity Index; *EASI-75*, ≥75% improvement from baseline in EASI scores; *IGA*, Investigator's Global Assessment; *LS*, least-squares; *q2w*, every 2 weeks; *q4w*, every 4 weeks; *TCS*, topical corticosteroids. **P* < .05; ***P* < .001; ****P* < .0001; all *P* values in the weight strata are nominal.

- (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.

14) 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.

15) topical corticosteroids

16) Investigator's Global Assessment, scores range from 0 to 4, with higher scores indicating greater severity

17) ≥75% improvement in Eczema Area and Severity Index (EASI-75) from baseline

- [연장시험]¹⁸⁾ 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 점수¹⁹⁾ 0-1 달성 환자 비율은 2mg/kg군 76%, 4mg/kg군 25%로 나타났으며, EASI-75²⁰⁾ 달성 환자 비율은 2mg/kg군 94%, 4mg/kg군 75%로 분석됨.

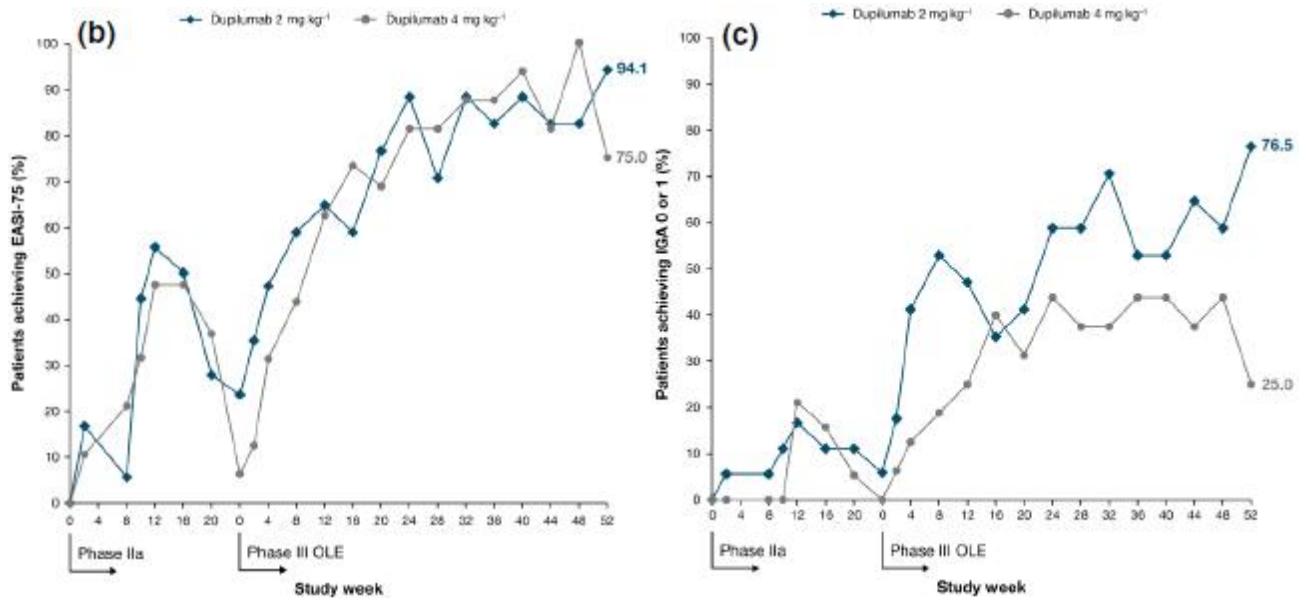


Figure 3 Efficacy endpoints. (a) Percentage change in EASI from baseline of the phase IIa study to week 52 of the phase III OLE. (b) Proportion of patients achieving EASI 75 from the baseline of the phase IIa study to week 52 of the phase III OLE. (c) Proportion of patients achieving IGA scores of 0 or 1 from the baseline of the phase IIa study to week 52 of the phase III OLE. (d) Percentage change in Peak Pruritus NRS from the phase III OLE study. (h) Change in CDLQI from baseline of the OLE study to week 48. AD, atopic dermatitis; BSA, body surface area; CDLQI, Children's Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; EASI 75, $\geq 75\%$ improvement from baseline in EASI; IGA, Investigator's Global Assessment; NRS, Numerical Rating Scale; OLE, open-label extension; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis. The mean durations between the last dose in the phase IIa study and the first dose in the phase III OLE were 118 and 97 days for the 2-mg kg⁻¹ and 4-mg kg⁻¹ dose groups, respectively.

- (안전성) 대부분의 치료 관련 이상반응은 경도 또는 중등도 수준이었으며, 가장 흔하게 보고된 치료 관련 이상반응은 비인두염(2mg/kg군 47%, 4mg/kg군 56%), 아토피피부염 악화(29%, 13%)였음.

18) 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.

19) Investigator's Global Assessment, scores range from 0 to 4, with higher scores indicating greater severity

20) 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)

(5) 학회 의견

- 관련 학회²¹⁾에서는 청소년 및 소아 중증 아토피피부염 환자들을 위해 국소치료제 이후 사용할 수 있는 약제는 극히 제한적이며, 청소년은 성인 환자와 약제 선택에 큰 차이가 없으나, 소아의 경우 약제 선택 시 성장 발달에 미치는 안전성 측면을 고려한다는 의견을 제시함.

(6) 진료상 필수 여부: 해당 없음

(7) 급여기준 검토결과

- 약제급여기준 소위원회(일자: 2022년 11월 11일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[142] Dupilumab 주사제 (품명: 듀피켄트프리필 드주 300밀리그램 등)	1. 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 투여대상 1) 성인 및 청소년 3년 이상 증상이 지속되는 성인(만 18세 이상) 및 청소년(만 12세~만 17세) 만성 중증 아토피피부염 환자로서 다음의 조건을 모두 만족하는 경우 - 다 음 - 가) 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 * 동 약제 투약개시일 6개월 이내에 국소치료제 및 전신면역억제제 투여이력이 확인되어야 함. 나) 동 약제 투여시작 전 EASI 23 이상 2) 소아 (만 6세-만 11세) 1년 이상 증상이 지속되는 소아(만 6세-만 11세) 만성 중증 아토피피부염 환자로서 다음의 조건을 모두 만족하는 경우 - 다 음 - 가) 1차 치료제로 국소치료제(중등도 이상의 코르티코스테로이드 또는 칼시뉴린 저해제)를 4주 이상 투여하였음에도 적절히 조절되지 않거나, 부작용 등으로 사용할 수 없는 경우 * 동 약제 투약개시일 4개월 이내에 국소 치료제 투여이력이 확인되어야

21) 대한천식알레르기학회()

구 분	세부인정기준 및 방법
	하며, 국소치료제 투여 시점에 EASI 21점 이상이어야 함. 나) 동 약제 투여시작 전 EASI 21 이상 * 임상 사진 제출 필수: EASI 점수 측정 시 중증도 판단을 위한 환부사진이 확인되어야 함 나. 평가방법 1) 동 약제를 14주간 투여 후 16주째 평가하여 EASI가 75%이상 감소한 경우 추가 6개월의 투여를 인정함. 2) 이후에는 지속적으로 6개월마다 평가하여 최초 평가결과가 유지되면 지속적인 투여를 인정함. 다. 원내처방을 원칙으로 하며, 퇴원 시 및 외래에서의 1회 처방기간은 최대 4주 분까지로 함. - 단, 최초 투약일로부터 24주 이후에 안정된 질병활동도를 보이고 부작용이 없는 환자의 경우에는 최대 8~12주분까지 인정함. 라. 동 약제는 자가주사제인 점을 고려하여, 투여기간 등의 확인을 위한 ‘환자용 투약일지’를 환자가 작성하고, 요양기관이 이를 관리하여야 함. 2. 동 약제는 아토피 관련 진료과(피부과, 알레르기내과, 소아알레르기호흡기) 전문의가 처방하여야 하며, 최초 투여 시 투여 대상 및 지속투여 시 반응평가에 대한 객관적 자료(약제투여 과거력, EASI 산출근거, 환부 사진 등)를 반드시 제출하여야 함.

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- ☐ 신청품은 A7 국가 중 6개국(미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국)에 수재되어 있음.
- ☐ 제외국 평가결과
 - CADTH(2022.12.): 청소년 중등도에서 중증 아토피피부염 환자에 권고
 - (등록 기준) 국소 치료제 및 광선요법 혹은 국소치료제 및 전신 면역억제제에 반응이 없거나 사용할 수 없는 아토피피부염 환자로 EASI 또는 PGA 점수를 제공해야 하며 최초 6개월까지 투여 가능함.
 - (재등록 기준) 6개월 째 EASI 점수가 75% 이상 감소한 경우 추가 투여가 가능하며, 이후 6개월 마다 평가되어야 함.
 - (처방 조건) 아토피 관련 진료과(피부과, 알레르기내과, 소아과 등) 전문의가 처방해야 하며, 광선요법 또는 면역억제제(생물학적 제제 또는 JAK 억제제 포함)와 병용 불가함.
 - PBAC(2022.3.): 소아 및 청소년 중증 아토피피부염 환자에 권고, 위험분담제(cap) 적용
 - 위원회는 중증 아토피피부염 12세 미만 환자에서도 신청품의 급여를 권고 하였으며, 표준 치료 이상의 유의한 효과 개선을 보인 환자에서 신청품의 제공을 확신하였으며, 해당 환자군의 상당한 임상적 요구를 인지함.
 - 위원회는 성인/청소년과 소아 환자의 이득의 정도 유사하다는 임상 근거를 고려하였으며, 성인/청소년과 동일한 월간 비용에서의 비용효과성도 수용가능하다고 평가함.
 - SMC(2019.12.): 청소년 중등도에서 중증 아토피피부염 환자에 권고, 위험분담제 적용
 - (SMC 제한) Cyclosporin과 같은 전신 면역억제제에 반응이 없거나 사용할 수 없는 환자
 - ※ 소아 및 청소년 아토피피부염 환자 관련 NICE(영국)의 급여 평가결과는 검색되지 않음.