

졸레어주사, 졸레어프리필드시린지주75, 150(오말리주맵)(한국노바티스(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
삼의 대상구분	결정신청
주성분 함량	- 졸레어주사: 오말리주맵 202.5mg/5ml/병 (오말리주맵으로서 150mg) - 졸레어프리필드시린지주75: 오말리주맵 75mg/0.5ml/관 - 졸레어프리필드시린지주150: 오말리주맵 150mg/1ml/관
제형 및 성상	- 졸레어주사: 무색 투명한 바이알에 든 흰색 내지 거의 흰색의 동결건조 분말주사제와 무색 투명한 앰플에 든 무색 투명한 액 - 졸레어프리필드시린지주75, 150: 무색 내지 미황색-노란색의 용액이 무색의 유리 시린지에 든 프리필드시린지주사제
효능·효과	1. 알레르기성 천식 성인 및 청소년 (12세 이상) 다음 증상을 동반하는 성인 및 청소년(12세 이상) 알레르기성 천식 환자에 있어서 천식 조절을 개선하기 위한 추가 요법제. 1. 통년성 대기 알러젠에 대하여 시험관 내(in vitro) 반응 또는 피부 반응 양성을 보이며 2. 빈번한 주간 증상이나 야간에 깨어나는 증상이 나타날 뿐만 아니라 폐기능이 저하되어 있고 (FEV1<80%) 3. 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드 및 장기 지속형 흡입용 베타2 작용제의 투여에도 불구하고 중증 천식 증상의 악화가 여러 번 기록된 중증의 지속성 알레르기성 천식. 소아(6세~12세 미만) 다음 증상을 동반하는 소아 알레르기성 천식 환자의 천식 조절을 개선하기 위한 추가 요법제. 1. 통년성 대기 알러젠에 대하여 시험관 내(in vitro) 반응 또는 피부 반응 양성을 보이며 2. 빈번한 주간 증상이나 야간에 깨어나는 증상이 나타나고 3. 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드 및 장기 지속형 흡입용 베타2 작용제의 투여에도 불구하고 중증 천식 증상의 악화가 여러 번 기록된 중증의 지속성 알레르기성 천식. 이 약의 투여는 면역글로불린 E에 의해 매개된 천식환자들에게만 고려되어야 한다. 2. 만성 특발성 두드러기 성인 및 청소년 (12세 이상)

H1-항히스타민제 요법에 불응인 성인 및 청소년(12세 이상) 만성 특발성 두드러기 환자의 증상을 조절하기 위한 추가 요법제.

1. 알레르기성 천식

이 약의 투여는 중증의 지속성 천식의 진단과 치료에 경험이 있는 의사에 의해 시작되어야 한다.

이 약의 적절한 용량과 투여 빈도는 치료 시작 전 측정하는 면역글로불린 E 기저치(IU/mL)와 체중(kg)에 의해 결정한다. 용량 결정을 위하여 투여 시작 전, 환자들의 면역글로불린 E 수치를 시판되고 있는 혈청 총 면역글로불린 E 정량법에 의해 결정하여야 한다. 이러한 면역글로불린 E 수치 측정에 근거하여 매 투여 시 이 약 75~600 mg을 1~4회에 나누어 주사할 수 있다.

면역글로불린 E의 수치가 76 IU/ml 보다 낮은 환자들은 이 약으로 인한 유익성을 경험할 가능성이 적을 수 있다. 이 약 투여를 시작하기 전, 이 약을 처방하는 의사들은 면역글로불린 E의 수치가 76 IU/ml 보다 낮은 성인/청소년 환자 및 면역글로불린 E의 수치가 200 IU/mL 보다 낮은 소아 (6세~12세 미만)의 경우 통년성 알러젠에 대하여 명백한 시험관 내(in vitro) 반응(RAST)를 나타냄을 확인하여야 한다.

아래 표1을 참조하여 용량으로부터 바이알 수, 주사 횟수 및 총 주입용량을 계산한다. 아래 표2와 3을 참고하여 투여 용량을 결정한다.

용법 · 용량

표1. 매 투여 시 용량으로 부터 바이알 수, 주사 횟수 및 총 주입용량으로의 전환

용량(mg)	바이알 수(150 mg*)	주사 횟수	총 주입용량(ml)
75	1/2	1	0.6
150	1	1	1.2
225	1 과 1/2	2	1.8
300	2	2	2.4
375	2 와 1/2	3	3.0
450	3	3	3.6
525	3 과 1/2	4	4.2
600	4	4	4.8

*1.2ml: 바이알 당 최고 전달용량 (오말리주맙 150 mg)

표2. 매 4주마다 투여; 매 4주마다 이 약의 피하주사 투여용량 (용량 당 mg)

치료 시작 전 혈청 면역글로불린 E 수치 (IU/mL)	체중(kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥ 30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
> 200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
> 300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
> 400-500	225	300	450	450	600	600				
> 500-600	300	300	450	600	600					
> 600-700	300		450	600		매 2 주마다의 투여는 표 3 참조				

표3. 매 2주마다 투여; 매 2주마다 이 약의 피하주사 투여용량 (용량 당 mg)

	체중(kg)									
치료 시작 전 혈중 면역 글로불린 E 수치 (IU/mL)	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥ 30-100	매 4주마다의 투여는 표 2 참조									
> 100-200										
> 200-300										
> 300-400										375
> 400-500							375	375	450	525
> 500-600						375	450	450	600	
> 600-700		225			375	450	450	525		
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600			
> 900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600		투여하지 말것 용량추천에 대한 데이터가 없음			
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

면역글로불린 E의 기저치나 체중(kg)이 용량표의 한도 밖에 있을 경우, 이 약을 투여하여서는 안 된다. 권장 최고 용량은 매 2주마다 이 약 600 mg이다.

이 약은 피하주사를 통하여 투여하여야만 하며 정맥 내 투여나 근육주사를 통하여 투여하여서는 안 된다. 팔의 삼각근 부위에 피하주사하거나, 팔의 삼각근 부위에 투여할 수 없을 경우, 허벅지에 주사하도록 한다.

2. 만성 특발성 두드러기

이 약은 150mg 또는 300mg을 매 4주마다 피하주사 한다.

300mg 용량은 특히 혈관 부종이 있는 환자에 대해 추가적인 임상적 유익성을 보였다.

이 약의 6개월 이상 장기적 임상시험 경험에 대한 자료는 제한적이다.

의약품 분류

기타의 알레르기용약(149): 전문의약품

품목허가일

2007년 5월 30일¹⁾

1) 졸레어주사는 2017년 9월 5일 만성특발성두드러기에 대한 허가가 추가되었으며, 졸레어프리필드시린지주150는 2016년 5월 27일, 졸레어프리필드시린지주75는 2017년 6월 26일 알레르기성 천식 및 만성특발성두드러기에 대한 적응증이 허가되었음.

(1) 대상 질환의 특성

○ 알레르기성 천식²⁾³⁾

- (정의) 천식은 만성 기도염증을 특징으로 다양한 임상상을 나타내는 질환임. 가변적인 호기 시 기류제한과 함께 시간에 따라 중증도가 변하는 천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 기침과 같은 호흡기 증상의 병력이 있는 것으로 정의됨.
- (진단) 천명, 가슴답답함, 기침과 같은 전형적인 임상 증상과 함께 폐활량 검사 등을 통한 가변적인 호기 기류제한을 확인함으로써 진단 가능함.
- (중증도 평가방법) 천식의 중증도는 증상 조절을 위해 필요한 약제의 단계와 급성 악화 빈도 등을 바탕으로 후향적으로 평가함. 이 때 중증천식이란 4-5단계 치료가 필요한 천식 또는 4-5단계 치료에도 조절이 되지 않는 천식을 의미함. 천식 중증도는 시간이 지나면서 변할 수 있는 지표임.
- (단계별 치료전략)
 - 천식치료를 위해 사용되는 약제는 3가지 범주로 나뉨. **증상조절제**는 규칙적인 유지 치료를 위해 사용되며, 기도 염증을 감소시키고 증상을 조절함. **증상완화제**는 천식 급성악화와 같은 돌발적 증상 악화시 증상완화를 위해 사용됨. 아울러 중증 천식의 경우 추가 치료요법이 이루어지는데, 고용량 흡입스테로이드나 지속성 흡입 베타 작용제의 사용에도 불구하고 증상이 지속될 때 사용이 고려됨.
 - 천식 치료가 시작되면, 주기적으로 평가, 치료 조정, 치료 반응의 검토가 필요함. 조절제는 증상 조절과 급성악화, 기류 제한, 약제 부작용의 최소화를 위해 단계별로 증량 혹은 감량함. 천식이 3개월 간 잘 조절되면, 최소 용량을 찾기 위해 치료 단계를 내려야 함.

2) 한국천식진료지침 2014, 대한결핵 및 호흡기학회

3) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. Global Initiative for Asthma (GINA).

○ 만성 특발성 두드러기⁴⁾⁵⁾

- (정의) 두드러기는 팽진(wheal) 및/또는 혈관부종(angioedema)을 특징으로 하는 질환으로, 증상이 6주 이상 지속되는 경우를 만성 두드러기로 정의함. 또한 원인을 특정할 수 있는 경우와 없는 경우로 나누어, 그 원인을 찾을 수 없을 때 만성 특발성 두드러기로 진단함.
- (진단) 두드러기의 진단은 문진과 진찰, 의심되는 원인 음식, 약물, 물리적 인자에 대한 유발 검사를 포함함.
- (단계별 치료전략)
 - 1단계 치료는 2세대 H1-항히스타민제를 사용하며, 이 때 증상이 2주 이상 지속되는 경우, 2단계 치료로 투여 용량을 4배까지 증량하여 투여하는 것이 권고됨. 그럼에도 불구하고 증상이 2주 이상 지속되는 경우, 3단계 치료로 오말리주맙이나 cyclosporin을 추가하여 치료하는 것이 권고됨.
 - 다만, 우리나라의 경우 보험 규정 및 허가 용량 초과 등의 이유로, 2단계 치료시 투여 용량 증량이 아닌 2-4개의 2세대 항히스타민제를 병합하여 투여함.

(2) 신청품의 특성

- 신청품은 인간화 단클론항체(humanized monoclonal antibody)로, 비만세포에 존재하는 친화도가 높은 IgE 수용체 (FcεR1)와 IgE의 결합을 저해하여 항원에 의한 활성화를 방지함⁶⁾.

4) 두드러기 치료 지침서 2000, 대한 천식 및 알레르기학회

5) The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. 2018.

6) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e. 2018. Chapter 40. Pulmonary Pharmacology

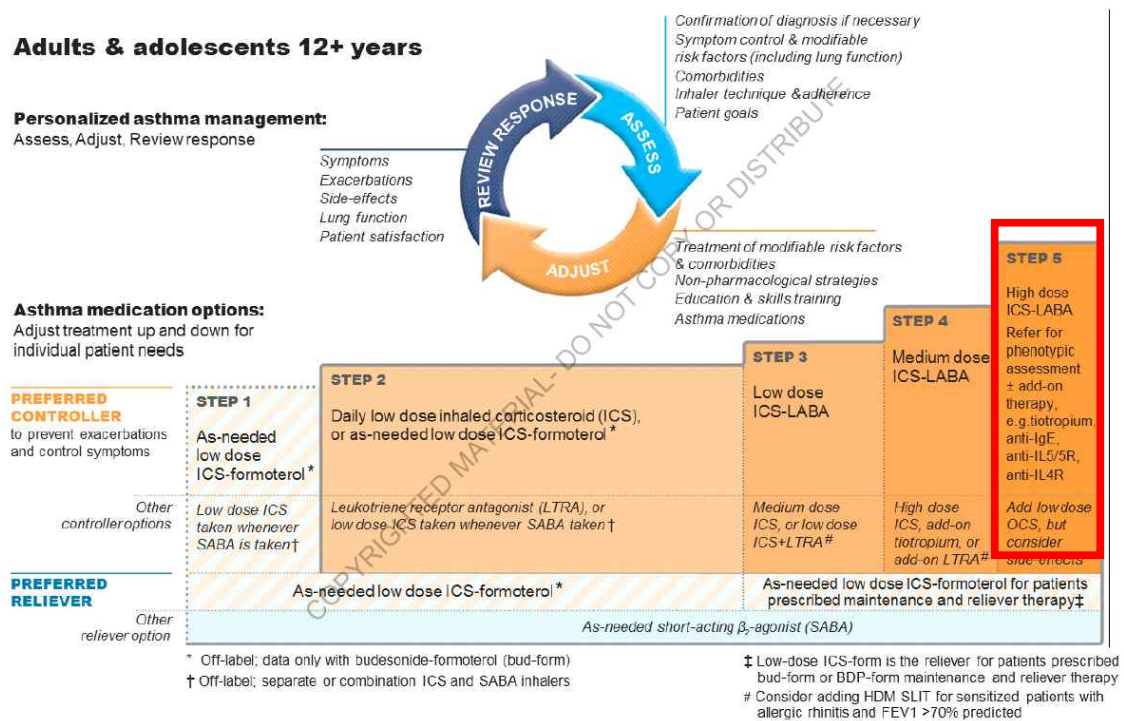
(3) 교과서 및 임상진료지침

<알레르기성 천식>

○ 신청품은 교과서⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾ 및 임상진료지침¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾에서 성인 및 청소년(12세 이상), 소아(6세~12세 미만)의 중증 지속성 알레르기성 천식 환자에 있어 천식 조절을 개선하기 위한 추가 요법제로 권고 및 언급되고 있음.

- GINA 가이드라인(2019)에 따르면, 신청품은 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드 및 장기 지속형 흡입용 베타 2 작용제의 투여에도 증상이 조절되지 않는 중증도 및 중증의 알레르기성 천식의 6세 이상 환자에서 추가 요법제제(add-on)로 권고됨 (Evidence A).

(그림) 천식의 단계별 치료 전략



- 7) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Chapter 281: ASTHMA
- 8) Goodman & Gildman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e. 2018. Chapter 40. Pulmonary Pharmacology
- 9) Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 6e. 2016. Chapter 42: ASTHMA, CLINICAL DIAGNOSIS AND MANAGEMENT
- 10) Current Medical Diagnosis & Treatment, 59e. 2020. Chapter 9: Pulmonary Disorders > 05. ASTHMA
- 11) Nelson Textbook of Pediatrics, 21e. 2020. Chapter 169: Childhood Asthma
- 12) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. Global Initiative for Asthma (GINA).
- 13) British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. 2019.
- 14) 한국천식진료지침 2014, 대한결핵 및 호흡기학회
- 15) 한국천식진료지침 2015, 대한천식알레르기학회

[5단계: 고용량 치료 및/또는 추가 치료]

- (고용량의 ICS/LABA 복합제) 성인과 청소년 천식 환자에서 고려되는 치료법으로, 일반적으로 ICS의 증량은 추가적인 효과는 적고 부작용은 증가시킬 수 있음. 따라서 중간용량의 ICS에 LABA 및/또는 제 3의 조절제(예. LTRA 또는 테오필린)로 조절되지 않을 경우 3-6개월의 시험적인 투여(trial basis)를 권고함(Evidence B).
- (tiotropium 추가요법) ICS/LABA로 잘 조절되지 않는 6세 이상 천식 환자에서 권고됨. Tiotropium(대부분 5 μ g 1일 1회 흡입) 추가는 폐기능을 적당히 개선시키며(Evidence A), 경구 스테로이드를 필요로 하는 심각한 악화까지의 시간을 적당히 증가시킴(Evidence B). 다른 LAMA(Long-acting muscarinic antagonist) 제제는 근거 없음.
- (항-Immunoglobulin E 추가요법) 4-5단계의 치료로 증상이 조절되지 않는 중증도 및 중증의 6세 이상 천식환자에게 권고됨(Evidence A).
- (저용량 전신 스테로이드 추가요법) 중증 천식에서 일부 성인에게 유효할 수 있음(≤ 7.5 mg/일 prednisone equivalent)(Evidence D); 그러나 이는 종종 실질적인 이상반응과 연관됨(Evidence B).

<만성 특발성 두드러기>

- 신청품은 교과서¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾ 및 임상진료지침¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾에서 성인 및 청소년 (12세 이상)에서 H1-항히스타민제 요법에 불응인 만성 특발성 두드러기 증상을 조절하기 위한 추가 요법제로 권고 및 언급되고 있음.
- EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 가이드라인(2018)에 따르면, 신청품은 2세대 H1-항히스타민제에 불응인 만성 특발성 두드러기 환자에서 추가요법제제로 권고됨 (Strong Recommendation).

16) Goldman-Cecil Medicine, 26e. 2020 Chapter 237: URTICARIA & ANGIOEDEMA

17) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Chapter 345: Urticaria, Angioedema, and Allergic Rhinitis

18) Clinical Dermatology, 6e. 2016. Chapter 6: Urticaria, angioedema, and pruritus

19) BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. 2015.

20) The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. 2018.

21) The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); the American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI)

(4) 임상 시험 결과

<알레르기성 천식>

- 신청품의 임상문헌으로 systematic review 1편과 검색 조건에 부합하는 phase III RCT 위약 대조 임상시험 3편, 소아 대상의 subgroup analysis 1편이 검색됨.
- [Systematic Review]²²⁾ 성인 및 소아 천식 환자(n=6,282)²³⁾를 대상으로 위약 또는 표준치료법 대비 신청품의 효과를 평가하기 위하여 체계적 문헌 고찰을 수행한 결과, 25개의 연구가 동 분석에 포함되었으며, 1차 평가지표인 16-60주까지 천식악화 절대 감소 비율이 신청품군에서 26%로 위약군 16% 대비 유의한 감소를 나타냄 (OR 0.55, 95% CI 0.46-0.65; 10개 연구, 3261명의 환자).
 - 흡입용 스테로이드를 완전히 중단하는 경우가 위약군 대비 신청품군에서 2.5배 유의하게 높았으며 (OR 2.50, 95% CI 2.00-3.13; 4개 연구, 529명의 환자), 흡입용 스테로이드를 50% 이상 감량하는 경우가 위약군 대비 신청품군에서 2.5배 유의하게 높았음 (OR 2.50, 95% CI 2.02-3.10; 4개 연구, 1098명의 환자).
 - 중증의 이상반응은 위약군 대비 신청품군에서 유의하게 적게 발생했으며 (OR 0.72, 95% CI 0.57-0.91; 15개 연구, 5713 명의 환자), 주사 부위 이상 반응은 위약군 대비 신청품군에서 유의하게 더 보고되었음 (OR 1.72, 95% CI 1.33-2.24; 9개 연구, 3577명의 환자).
- [INNOVATE]²⁴⁾ 고용량의 흡입용 스테로이드 및 장기 지속형 베타 2 작용제와 추가적으로 요구되는 약제의 투여에도 불구하고 조절되지 않는 중증의 지속성 천식환자(n=419)²⁵⁾를 대상으로 무작위 배정, 이중맹검, 다기관, 위약 대조 3상 임상시험에서, 1차 평가지표인 임상적으로 유의한 천식악화²⁶⁾ 발생 빈도는 신청품군(n=209)에서 0.68, 위약군(n=210)에서 0.91로 통계적으로 유의한 차이를 보임 (RR 0.738, 95% CI 0.552-0.998; p=0.042).

22) Normansell R, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 13;(1):CD003559.

23) 흡입용 코르티코스테로이드(ICS)를 투여받은 중등도-중증의 천식 환자

24) M. Humbert, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2005 Mar;60(3):309-16.

25) 대상 환자군의 선정 기준에는 1) 혈장 IgE 수치가 30IU/mL 이상 700IU/mL이하면서, 2) FEV1 (1초 강제호기량) 값이 예상 정상치의 40% 이상 80% 미만인 경우, 3) 최근 12개월간 전신 코르티코스테로이드가 요구되는 천식악화를 2회 이상 경험한 경우가 포함되었음.

26) 임상적으로 유의한 천식 악화는 전신 코르티코스테로이드를 요구하는 천식 증상의 악화를 의미함.

- 2차 평가지표의 경우, 위약군 대비 신청품군에서 천식으로 인한 응급실 방문 빈도가 통계적으로 유의하게 낮았으며 (0.24 vs 0.43; RR 0.561, 95% CI 0.325-0.968; p=0.038), 임상적으로 의미있는 천식관련 삶의 질 AQLQ²⁷⁾ 점수의 0.5point 이상 향상이 통계적으로 유의하게 더 높게 나타났음 (60.8% vs 47.8%; p=0.008).
- 전체 이상반응 발생은 신청품군과 위약군에서 각각 72.2%, 75.5%로 비슷하게 나타났고, 대부분 경증~중증도의 이상반응이었음. 가장 흔한 이상반응은 호흡기 감염과 비인두염이었음.

○ [EXTRA]²⁸⁾ 고용량의 흡입용 스테로이드 및 장기 지속형 베타 2 작용제와 추가적으로 요구되는 약제의 투여에도 불구하고 조절되지 않는 중증의 지속성 천식환자(n=848)²⁹⁾를 대상으로 무작위 배정, 이중맹검, 다기관, 위약 대조 3상 임상시험에서, 1차 평가지표인 임상적으로 유의한 천식악화³⁰⁾ 발생 빈도는 신청품군(n=427)에서 0.66로, 위약군(n=421) 0.88 대비 25% 상대적으로 낮게 발생하였으며 (IRR 0.75, 95% CI 0.61-0.92; p=0.006), 첫 번째 천식 악화가 발생하기까지의 시간은 신청품군이 위약군 대비 유의하게 증가됨 (HR 0.74, 95% CI 0.60-0.93; p=0.008).

- 2차 평가지표의 경우, 위약군 대비 신청품군에서 천식증상 중증도 점수 (TASS³¹⁾)가 더 낮게 (-0.26, 95% CI -0.42~-0.10), 평균 일일 알부테롤 퍼프 역시 더 낮게 나타났으며 (-0.27, 95% CI -0.49~-0.04), 천식 관련 삶의 질을 나타내는 평균 AQLQ³²⁾ 점수는 더 높게 나타났음 (0.29points, 95% CI 0.15-0.43).
- 전체 이상반응 발생은 신청품군 80.4%, 위약군 79.5%로 유사하게 나타났으며, 중증의 이상반응 발생 역시 신청품군 9.3%, 위약군 10.5%로 유사하게 나타났음.

○ [EXALT]³³⁾ 고용량의 흡입용 스테로이드 및 장기 지속형 베타 2 작용제와

27) AQLA: Asthma Quality of Life Questionnaire

28) Hanania NA, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011 May 3;154(9):573-82.

29) 대상 환자군의 선정 기준에는 1) 혈장 IgE 수치가 30IU/mL 이상 700IU/mL이하면서, 2) FEV1 (1초 강제호기량) 값이 예상 정상치의 40% 이상 80% 미만인 경우, 3) 최근 12개월간 전신 코르티코스테로이드가 요구되는 천식악화를 최소 1회 이상 경험한 경우가 포함되었음.

30) 임상적으로 유의한 천식 악화는 전신 코르티코스테로이드를 3일 이상 요구하는 천식 증상의 악화를 의미하며, 장기간 경구용 스테로이드를 받는 환자에서의 악화는 경구 프레드니솔론(또는 다른 전신적 코르티코스테로이드의 유사 용량)의 평균 일일 용량에서 20mg 이상의 증량이 이루어진 경우에 해당함.

31) TASS; Total Asthma Symptom Score

32) AQLA: Asthma Quality of Life Questionnaire

추가적으로 요구되는 약제의 투여에도 불구하고 조절되지 않는 중증의 지속성 천식환자(n=400)³⁴⁾를 대상으로 무작위 배정, 공개라벨, 다기관, OAT³⁵⁾ 대조 신청품+OAT 요법 관련 임상시험에서, 1차 평가지표인 전문의 측정 GETE³⁶⁾에 근거한 환자의 반응 지속률³⁷⁾은 신청품군(n=272)에서 16주차에 반응자로 평가되었던 환자 중 91.4%가 32주차에도 반응자로 평가되어 91.4% (95% CI 87.4-95.5)의 반응 지속률을 보였고, 대조군(n=128)에서는 64.3% (95%CI 46.5-82.0)의 반응 지속률을 보였음.

- 2차 평가지표인 임상적으로 유의한 천식 악화³⁸⁾ 발생 빈도는 신청품군에서 0.55로, 대조군 0.98 대비 43% 감소하였으며 (RR 0.57, 95% CI 0.417-0.778, p<0.001), 천식 악화로 인한 응급실 방문은 신청품군에서 0.35로, 대조군 0.83 대비 60% 감소하였음 (RR 0.40, 95% CI 0.244-0.654, p<0.001).
- 전체 이상반응 발생은 신청품군이 대조군보다 약간 높게 관찰되었으며, 대부분의 이상반응은 경증 내지 중증도로 나타났음. 중증 부작용을 보고한 환자수는 신청품군 및 대조군에서 각각 8.8%, 8.6%로 유사하였고, 대조군에서 중증 천식 악화로 1명의 사망이 발생하였음.

○ [M. Kulus, et al.]³⁹⁾ 고용량의 흡입용 스테로이드 및 장기 지속형 베타 2 작용제와 추가적으로 요구되는 약제의 투여에도 불구하고 조절되지 않는 중증의 지속성 천식의 6~12세 소아 환자(n=235)⁴⁰⁾를 대상으로 무작위 배정, 이중맹검, 다기관, 위약 대조 임상시험⁴¹⁾의 pre-specified subgroup analysis에서, 1차 평가지표인 24주간 ICS⁴²⁾ 용량 고정 기간⁴³⁾ 동안의 천

33) Bousquet J, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. Allergy. 2011 May;66(5):671-8.

34) 대상 환자군의 선정 기준에는 1) 혈장 IgE 수치가 30IU/mL 이상 700IU/mL이하면서, 2) FEV1 (1초 강제호기량) 값이 예상 정상치의 40% 이상 80% 미만인 경우, 3) 전신 코르티코스테로이드가 요구되는 천식악화를 최근 3년동안 2회 이상, 이전 년도에 1회 이상 경험한 경우가 포함되었음.

35) OAT; Optimized Asthma Therapy

36) GETE; Global Evaluation of Treatment Effectiveness

37) 반응지속률(%)은 다음과 같이 계산되었음.

$$\text{반응지속률(\%)} = \frac{\text{치료 16주차 및 32주차에 모두 반응한 환자수}}{(\text{향후 평가가 가능한}) \text{ 치료 16주차에 반응한 환자수}}$$

38) 임상적으로 유의한 천식 악화는 전신 코르티코스테로이드를 요구하는 천식 증상의 악화를 의미함.

39) M. Kulus, et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. Current medical research and opinion. 2010;26(6):1285-93.

40) 대상 환자군의 선정 기준에는 1) 혈장 IgE 수치가 30IU/mL 이상 130IU/mL이하인 경우가 포함되었음.

41) Lanier R, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with uncontrolled allergic (IgE-mediated) asthma. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1210-16

42) ICS; Inhaled Cortico-Steroid, 흡입용 코르티코스테로이드

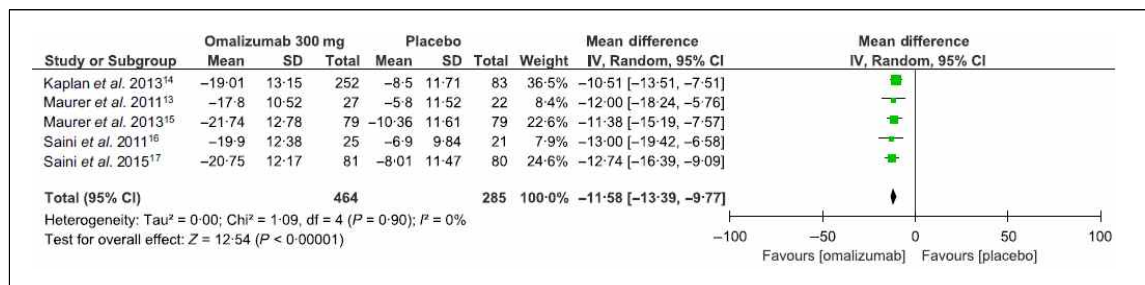
식악화 빈도⁴⁴⁾는 신청품군(n=159)에서 0.42로, 위약군(n=76) 0.63 대비 34% 유의하게 감소하였음 (RR 0.662, 95% CI 0.441-0.995;p=0.047).

- 전체 이상반응 발생은 양 군에서 비슷하게 관찰되었으며, 신청품군에서 위약군 대비 5% 이상 높게 나타난 이상반응은 발열반응(18.7% vs 8.8%)으로 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았음 (p=0.059).

<만성 특발성 두드러기>

□ 신청품의 임상문헌으로 systematic review 1편과 검색 조건에 부합하는 phase III RCT 위약 대조 임상시험 4편이 검색됨.

- [Systematic Review]⁴⁵⁾ 만성 특발성 두드러기 환자(n=1,116)⁴⁶⁾를 대상으로 위약 대비 신청품의 효과를 평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 5개의 연구가 동 분석에 포함되었으며, 1차 평가지표인 baseline 대비 질병 활성도(UAS7⁴⁷⁾) 변화가 위약군 대비 신청품군에서 11.58점 더 낮게 나타났음 (95% CI -13.39~ -9.77; p<0.001; 749명의 환자).



- CU-Q2oL⁴⁸⁾로 평가된 만성두드러기 관련 삶의 질은 0-115점 평가 척도 내에서 위약군 대비 신청품군에서 13.12점 개선되었음 (95% CI -16.3~9.95; p<0.001).
- 이상반응 발생은 신청품군에서 73.7%, 위약군에서 64.2%로, 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 없었음 (risk ratio (RR) 1.05, 95% CI 0.96-1.16).

43) 24-week fixed steroid phase

44) 임상적으로 유의한 천식 악화는 baseline에서의 ICS 용량보다 2배 이상 요구하고/하거나 전신 코르티코스테로이드를 3일 이상 요구하는 천식 증상의 악화를 의미함.

45) Urgert MC, et al. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. Br J Dermatol. 2015 Aug;173(2):404-15.

46) H1-항히스타민제를 허가된 용량으로 투여받으나 증상이 지속되는 만성 특발성 두드러기 환자

47) UAS7; Urticaria Activity Score 7, 하루 평균 발생한 팽진의 개수와 가려움증의 심한 정도를 각각 0-3점 범위로 측정 후 두 값을 합한 점수로 계산함. 해당 값을 1주일 간 매일 측정하여 총 점수 42점으로 평가함.

48) CU-Q2oL; disease specific Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire

○ [GLACIAL]⁴⁹⁾ H1-항히스타민에 H2-항히스타민 또는 LTRAs를 추가하여 사용함에도 불구하고 두드러기와 가려움 증상이 연속 6주 이상 지속되는 중증도 및 중증의 만성 특발성 두드러기 환자(n=335)를 대상으로 무작위 배정, 이중맹검, 다기관, 위약 대조 3상 임상시험에서, 1차 평가지표인 주간 ISS⁵⁰⁾ 점수의 변화는 baseline 대비 치료 12주차에 신청군(n=252)에서 -8.6으로, 위약군(n=83) -4.0 대비 통계적으로 유의한 개선을 보임 (p<0.001).

- 다만, 신청품군의 치료 유효성은 신청품 투약기간인 24주까지 지속되다가 그 이후 추적관찰기간동안 주간 ISS 점수가 점차 증가하여, 40주차에는 위약군과의 통계적 차이가 없어짐.
- 2차 평가 지표인 UAS7 점수의 변화, 주간 두드러기 개수 점수, 주간 가장 큰 두드러기 개수 점수, UAS7 $\geq$ 6인 환자 비율, 평균 ISS 변화량 $\geq$ 5인 환자의 비율 등에서 위약군 대비 신청품군에서 모두 유의한 개선을 보였으나, 1차 평가 지표에서와 같이 신청품 투약 중단 후 추적관찰기간 동안 해당 수치들이 위약군의 수치와 유사해짐.
- 연구기간동안 이상반응 발생 빈도 및 심각도는 신청품군과 위약군에서 유사하였고, 신청품에 대한 새로운 안전성 issue는 없었음.

○ [ASTERIA II]⁵¹⁾ H1-항히스타민 허가용량 투여에도 불구하고 두드러기와 가려움 증상이 연속 8주 이상 지속되는 중증도 및 중증의 만성 특발성 두드러기 환자(n=322)를 대상으로 무작위 배정, 이중맹검, 다기관, 위약 대조⁵²⁾ 3상 임상시험에서, 1차 평가지표인 주간 ISS 점수의 변화는 baseline 대비 치료 12주차에 신청품 150mg군(n=82), 300mg군(n=79)에서는 위약군(n=79) 대비 임상적으로 유의한 개선이 나타났고, 신청품 75mg군(n=82)에서는 유의한 개선이 나타나지 않음 (위약 vs 신청품 75mg vs 150mg vs 300mg, -5.1 ± 5.6 vs -5.9 ± 6.5 ; p=0.46 vs -8.1 ± 6.4 ; p=0.001 vs -9.8 ± 6.0 ; p<0.001).

- 다만, 신청품군의 치료 유효성은 신청품 투약기간인 12주까지 지속되다

49) Kaplan A, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. J Allergy Clin Immunol. 2013 Jul;132(1):101-9.

50) ISS; Itch Severity Scale

51) Maurer M, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. N Engl J Med. 2013 Mar 7;368(10):924-35.

52) 대상 환자들은 신청품 75, 150, 300mg 등 3가지 용량과 위약을 1:1:1:1의 비율로 무작위 투여받음.

가 그 이후 추적관찰기간동안 주간 ISS 점수가 점차 증가하여, 28주차에는 치료군 전체에서 통계적 차이가 없어짐.

- 최소 하나 이상의 이상반응이 발생한 환자 비율은 치료군 전체에서 유사하였음 (위약 vs 신청품 75mg vs 150mg vs 300mg, 61% vs 59% vs 67% vs 65%).

○ [ASTERIA I]⁵³⁾ H1-항히스타민 허가용량 투여에도 불구하고 두드러기와 가려움 증상이 연속 8주 이상 지속되는 중증도 및 중증의 만성 특발성 두드러기 환자(n=318)를 대상으로 무작위 배정, 이중맹검, 다기관, 위약 대조⁵⁴⁾ 3상 임상시험에서, 1차 평가지표인 주간 ISS 점수의 변화는 baseline 대비 치료 12주차에 위약군(n=80) 대비 신청품 전 용량군에서 유의한 개선이 나타났음 (위약 vs 신청품 75mg군(n=77) vs 150mg군(n=80) vs 300mg군(n=81), 3.63 vs 6.46;p=0.001 vs 6.66;p=0.0012 vs 9.40; p<0.0001).

- 다만, 신청품군의 치료 유효성은 신청품 투약기간인 24주까지 지속되다가 그 이후 추적관찰기간동안 주간 ISS 점수가 점차 증가하여, 40주차에는 치료군 전체에서 통계적 차이가 없어짐.
- 24주 치료기간동안 하나 이상의 약물 이상반응이 발생한 환자 비율은 신청품 3가지 용량군에서 57-69%, 위약군에서 51%로 통계적으로 유의한 차이가 없었음.

○ [POLARIS]⁵⁵⁾ H1-항히스타민 허가용량 투여에도 불구하고 두드러기와 가려움 증상이 연속 8주 이상 지속되는 중증도 및 중증의 만성 특발성 두드러기 한국과 일본의 환자(n=218)를 대상으로 무작위 배정, 이중맹검, 다기관, 위약 대조⁵⁶⁾ 3상 임상시험에서, 1차 평가지표인 주간 ISS 점수의 변화는 baseline 대비 치료 12주차에 위약군(n=74) 대비 신청품 150mg군(n=71), 300mg군(n=73)에서 임상적으로 유의한 개선이 나타났음 (위약 vs 신청품 150mg vs 300mg, -6.51 vs -8.80;p=0.006 vs -10.22;p<0.001).

- 다만, 신청품군의 치료 유효성은 신청품 투약기간인 12주까지 지속되다

53) Saini SS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. J Invest Dermatol. 2015 Jan;135(1):67-75.

54) 대상 환자들은 신청품 75, 150, 300mg 등 3가지 용량과 위약을 1:1:1:1의 비율로 무작위 투여받음.

55) Hide M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in Japanese and Korean patients with refractory chronic spontaneous urticaria. J Dermatol Sci. 2017 Jul;87(1):70-78.

56) 대상 환자들은 신청품 150, 300mg 등 2가지 용량과 위약을 1:1:1의 비율로 무작위 투여받음.

가 그 이후 추적관찰기간동안 주간 ISS 점수가 점차 증가하여, 24주차에는 치료군 전체에서 통계적 차이가 없어짐.

- 24주 연구기간동안 치료로 인한 약물 이상반응이 한 가지 이상 발생한 환자 비율은 각 군에서 유사했음 (위약 vs 신청품 150mg vs 300mg, 55.4% vs 57.7% vs 54.8%).

(5) 학회의견

- 관련 학회⁵⁷⁾에 따르면, 천식은 질환의 중증도에 따라 최적화된 치료전략이 필요하며 이 중 중증 지속성 천식 환자는 치명적인 천식 발작, 장기적인 폐기능 악화 및 지속적인 호흡기 허탈로 인해 사망에 이를 수도 있어 국민 보건 및 사회적으로도 큰 질병부담을 야기하는 대표적인 질병임. 이러한 중증 지속성 천식의 보다 효율적인 치료를 위해 omalizumab의 급여 도입이 필요할 것이라는 의견임.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 “성인 및 청소년(12세 이상)에서 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드(ICS⁵⁸⁾) 및 장기지속형 흡입용 베타2 작용제(LABA⁵⁹⁾)의 투여에도 불구하고 조절이 되지 않는 알레르기성 중증 지속성 천식”과 “성인 및 청소년(12세 이상)에서 H1-항히스타민제 요법에 불응인 만성 특발성 두드러기 증상의 조절”에 허가 받은 약제로, 해당 적응증에 다양한 치료법이 급여되고 있는 점과, 해당 적응증이 생존을 위협할 정도의 심각한 질환이 아닌 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

57) 대한천식알레르기학회(), 대한결핵및호흡기학회()

58) ICS; Inhaled Cortico-Steroid, 흡입용 코르티코스테로이드

59) LABA; Long Acting Beta-2 Agonist, 장기지속형 흡입용 베타2 작용제

(7) 급여기준 검토 결과 (약제급여기준 전문가 자문회의, 2020년 1월 30일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[149] Omalizumab 주사제 (품명: 졸레어주사)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 1. 알레르기성 천식 가. 투여대상 1) 성인 및 청소년(12세 이상): 알레르기성 중증 지속성 천식 환자 중 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드-장기지속형 흡입용 베타2 작용제(ICS-LABA)와 장기지속형 무스카린 길항제(LAMA)의 투여에도 불구하고 적절하게 조절이 되지 않는 경우로서 다음의 조건을 모두 만족하는 경우 - 다 음 - 가) 치료 시작 전 면역글로불린 E의 수치가 76IU/mL 이상 나) 통년성 대기 알러젠에 대하여 in vitro 반응 또는 피부반응 양성 다) FEV1(1초 강제호기량) 값이 예상 정상치의 80% 미만 라) 치료 시작 전 12개월 이내에 전신 코르티코스테로이드가 요구되는 천식 급성악화가 2회 이상 발생한 경우 2) 소아(6세~12세 미만): 알레르기성 중증 지속성 천식 환자 중 고용량의 흡입용 코르티코스테로이드-장기지속형 흡입용 베타2 작용제(ICS-LABA)의 투여에도 불구하고 적절한 조절이 되지 않는 경우로서 다음의 조건을 모두 만족하는 경우 - 다 음 - 가) 치료 시작 전 면역글로불린 E의 수치가 76IU/mL 이상 나) 통년성 대기 알러젠에 대하여 in vitro 반응 또는 피부반응 양성 다) 치료 시작 전 12개월 이내에 전신 코르티코스테로이드가 요구되는 천식 급성악화가 2회 이상 발생한 경우 ※ICS-LABA: Inhaled CorticoSteroids – Long Acting Beta-2 Agonist LAMA: Long Acting Muscarinic Antagonist 나. 평가방법 1) 최초 투여 후 16주째 반응평가※를 하여 전반적인 천식조절을 확인한 환자에 대한 소견서 제출 시 향후 지속투여를 인정함. 2) 이후 지속적으로 3~6개월마다 반응 평가하여 투여지속 여부를 판단하도록 함. ※ 반응평가: 최대호기유속(peak expiratory flow), 주간 및 야간증상, 구원치료제(rescue medication) 사용, 폐활량검사(spirometry), 증

상악화(exacerbations) 등

2. 만성 특발성 두드러기

가. 투여대상

- 6주 이상 팽진이 거의 매일 나타나는 만성 특발성 두드러기 환자로
서, H1-항히스타민제를 2종 이상 병용하여 6주 이상 투여하였으나
증상이 지속되는(UAS7 16점 이상이면서 가려움증 점수가 8점 이상)
경우

나. 평가방법

- 최초 투여 후 12주째 평가하여 반응이 있는 경우(UAS7이 6점 이하
인 경우) 추가 3회 투여를 인정함.(투여기간: 24주 이내)

※ UAS7(Urticaria Activity Score7): 매일 0-6점으로 계산하여 7일간의
점수를 합산(최대42점)

점수	팽진	가려움증
0	없음	없음
1	경증(팽진 <20개/일)	경증(가려움증이 있지만 불편하지 않음)
2	중등증(팽진 20~50개/일)	중등증(가려움증으로 불편하지만 일상생 활 및 수면에 문제 없음)
3	중증(팽진 >50개/일 또는 크게 합쳐짐)	중증(가려움증이 심해 일상생활 및 수면 이 힘들)

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가의 모든 약가집에 수재되어 있으며, A7 조정평균가는 (졸
레어주사, 졸레어프리필드시린지주150) ■■■■■원/병, 관, (졸레어프리필드
시린지주75) ■■■■■원/관임⁶⁰⁾임.

60) 스위스의 경우, 졸레어프리필드시린지주75에 대해 허가 및 급여등재되었으나, 제품을 출시하지 않은 것으로 확인됨.