

# **Biological therapies: current status and controversial issues**

2018.9.8

울산의대 서울아산병원

오연목

# 메시지

- Biologics 효능 잘 입증되어 있다
- GINA 진료지침에서 권장한다
- 비용 대비 효과 있다
- 결론: 대상자 꼭 써야 한다

# 어떤 약 Evidence

- **3,261명 천식환자, 19 RCTs**
- **악화 → OR 0.55** (95%CI 0.42 – 0.60)
- **입원 → OR 0.16** (0.06 - 0.42)
- **사망 → OR 0.19** (0.02 – 1.67)

# 오말리주맙



- **3,261명 천식환자, 19 RCTs**
- **악화 → OR 0.55** (95%CI 0.42 – 0.60)
- **입원 → OR 0.16** (0.06 - 0.42)
- **사망 → OR 0.19** (0.02 – 1.67)

# 환자 비용, 1년

- **오말리주맙 270 ~ 1,080만원**
  - 졸레어 1 vial, 4주 간격 1년  
~ 2 vials, 2주간격
- **메폴리주맙 1,100만원**
  - 누칼라 1 vial, 매 월 1년

# 비용-효과

- 오말. 3천 5백만원/년 QALY
- 메폴. 4천 3백만원/년 QALY

Cf. 심평원 5천만원 vs. 영국 1억4천만원

# 비용-효과

- **Gefitinib** vs. Paclitaxel & Carboplatin

**2천 8백만원/년** QALY

- **Gefitinib** vs. Vinorelbine & Cisplatin

**5천 1백만원/년** QALY

# 오말리주맙, 메폴리주맙, ...

- **효능**, 근거 충분
- **비용-효과** 있음
- 비조절 중증 천식, **사망** 가능

써야 하는 약

# Omalizumab, Mepolizumab, ...

Anti-IgE

Anti-IL-5

## 장점

기존 약에 비조절/악화 환자  
선별적 극적 효과

## 단점

고가  
아나필락시스, 암?

# 누구, 권장?

① 중간/고용량 ICS + LABA + LAMA

② 비조절

③ 선별

- 오말 → 알레르기

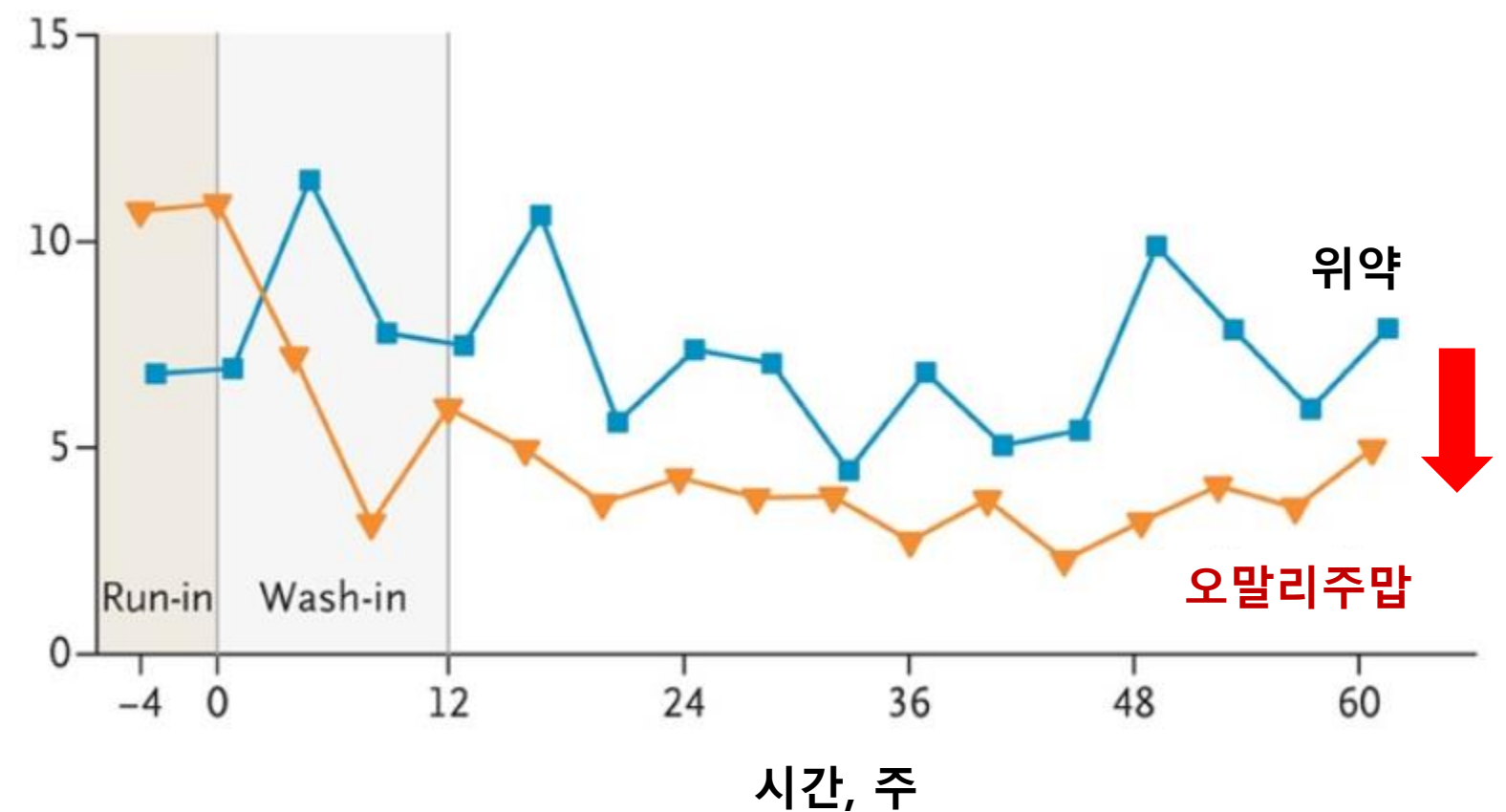
- 메폴 → 호산구

} 5~10%

GINA 2018

# 오말리주맙 효능

악화 %



# 오말리주맙 효능



- **3,261명 천식환자, 19 RCTs**
- **악화 → OR 0.55** (95%CI 0.42 – 0.60)
- **입원 → OR 0.16** (0.06 - 0.42)
- **사망 → OR 0.19** (0.02 – 1.67)

# 오말리주맙 효능

- **천식조절 OR 2.1** 95% CI 1.7–2.7;  
4RCTs, 1136명
- **삶의 질 향상 60% vs 40%**
- **폐기능 FEV1 + 70 ml** 95% CI 24 –  
111; RCTS, 732명

# 오말리주맵 용량표

치료 전  
혈청  
IgE

매 2주

매 4주

체중

	매 2주				매 4주			
	30-60 kg	>60-70 kg	>70-90 kg	>90-150 kg	30-60 kg	>60-70 kg	>70-90 kg	>90-150 kg
≥ 30-100	See table on the right.				See table on the left.			
>100-200				225				
>200-300		225	225	300	150	150	150	300
>300-400	225	225	300		300	300	300	
>400-500	300	300	375					
>500-600	300	375						
>600-700	375	DO NOT DOSE						

# 오말리주맙 GINA

## 5단계 치료

- 4단계 치료에도 비조절  
중등~중증 알레르기 천식 환자  
추가 치료 (근거수준 A)



Cf. 4단계 치료 = 중간/고용량 ICS + LABA

# 오말리주맙 식약처

다음 증상 동반하는 12세 이상

**알레르기성 천식** 환자에서

조절 개선 위한 **추가 요법제**



- ① 통년성 알러젠에 in vitro 또는 피부 반응 양성
- ② 빈번한 주간 또는 야간 증상
- ③ FEV1 < 80%
- ④ 고용량 ICS + LABA도 중증천식 증상악화 여러 번

기타: 소아, 만성 특발성 두드러기

## 오말리주맙 부작용

- 모든 부작용
  - 위약 비교 → 차이 없음 OR 0.92 95% CI 0.81 to 1.06; 14RCTs, 5167명)
- 중증 부작용
  - 오말. 적음 OR 0.72, 95% CI 0.57 to 0.91; 15RCTs, 5713명)
- 주사 부위
  - 오말. 많음 OR 1.72, 95% CI 1.33 to 2.24; 9RCTs, 3577명)

# 오말리주맙 부작용

- 아나필락시스 0.1~0.2%
- 암 0.5% vs. 0.2% (위약)
  - 20/4127 vs. 5/2236
  - 유방, 피부, 전립선, 흑색종, 이하선



# 오말리주맙, 비용-효과

- 국내 출판 없는 듯
- 영국 NICE committee
  - **3천5백만원/년** QALY
  - 비교: 표준치료 + 경구 스테로이드
  - 국내 적용 가정: 천식사망/삶의질개선/경구스테부작용 동일

# 메폴리주맙 효능

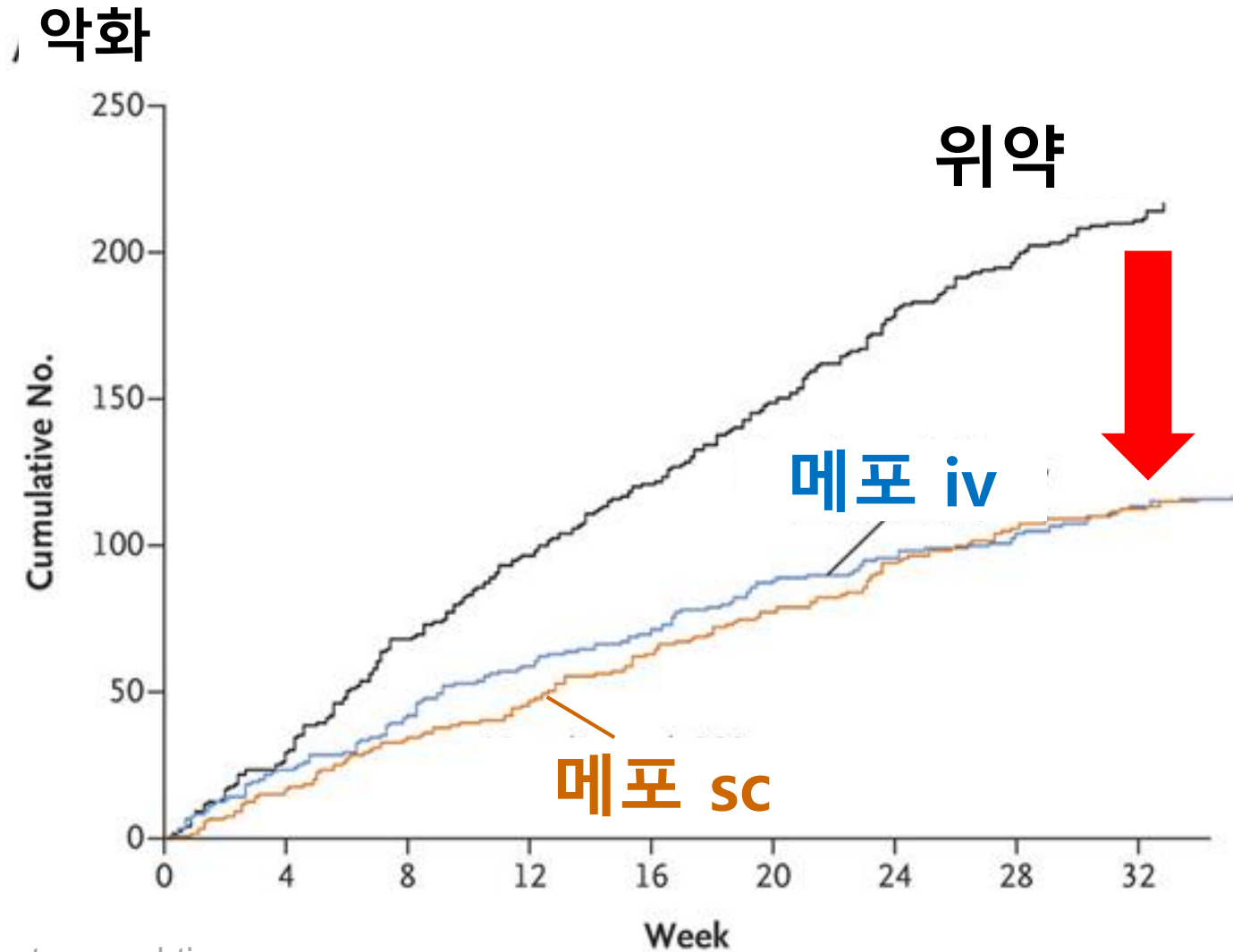


- **1702명 천식환자, 8 RCTs**
- **악화 → RR 0.52** (95%CI 0.43 – 0.64)

## 항 IL-5 (메폴, 레슬, 벤라)

- **6000명 천식환자, 13 RCTs**
- **악화 → RR 0.45** (95%CI 0.36 – 0.55)
- **입원,ER → RR 0.36** (95%CI 0.20 – 0.66)

# 메폴리주맙 효능



576 w/ recurrent exacerbations  
eosino. inflammat'n despite high ICS

Ortega HG et al. N Engl J Med 2014;371:1198-1207.

# 메폴리주맙 효능



- 천식조절 ACQ - 0.42
- 삶의 질 SGRQ - 7.4
- 폐기능 FEV<sub>1</sub> + 100 ml

# 메폴리주맙 GINA

## 5단계 치료

- 4단계 치료에도 비조절  
**중증 호산구 천식** 환자  
추가 치료 (근거수준 A)

Cf. 4단계 치료 = 중간/고용량 ICS + LABA

# 메폴리주맙 식약처



성인에서  
기존 치료에 적절하게 조절되지 않는  
다음의 중증 호산구성 천식 치료  
의 추가 유지 요법

혈중 호산구 수치

- ① 치료 시작 시,  $\geq 150 \text{ cells}/\mu\text{L}$  또는
- ② 치료 시작 전 12개월 이내,  $\geq 300 \text{ cells}/\mu\text{L}$

Cf. 아나필락시스 0.1% 미만 (시판 후 조사)

# 메폴리주맙 부작용



	위약 191	메폴리주맙 iv 194    sc 191	
부작용, 전체	158 (83)	161 (84)	152 (78)
<b>중증 부작용</b>			
■ 치료 중	<b>14%</b>	<b>7%</b>	<b>8%</b>
■ 약제 관련	1 (1)	0	1 (1)
■ 사망	1 (1)	0	0
흔한 부작용			
■ 비인후염	46 (24)	45 (24)	33 (17)
■ 두통	33 (17)	46 (24)	39 (20)
■ 상기도감염	27 (14)	22 (12)	24 (12)
■ 부비동염	18 (9)	11 (6)	18 (9)
■ 기관지염	18 (9)	14 (7)	9 (5)
■ 구인후통	15 (8)	12 (6)	7 (4)
<b>주사부위 반응</b>	<b>3%</b>	<b>3%</b>	<b>9%</b>

# 항 IL-5 부작용

## 1) 중증 부작용 : 메폴 적음

reduction in favor of mepolizumab that could be due to a beneficial effect on asthma-related serious adverse events.

## 2) 전체 부작용: 메폴/레슬 위약 비교 차이 없음

No difference in adverse events leading to discontinuation w/ mepolizumab or reslizumab compared to placebo

3) But **more discontinued benralizumab** than placebo, although the absolute numbers were small (36/1599 benralizumab 2% versus 9/998 placebo 1%)

# 메폴리주맙, 비용-효과

- 국내 출판 없는 듯
- 영국 NICE committee
  - **4천3백만원/년** QALY
  - 비교: 표준치료 + 경구 스테로이드
  - 국내 적용 가정: 악화줄임/경구스테부작용 동일

# Biologics for Asthma

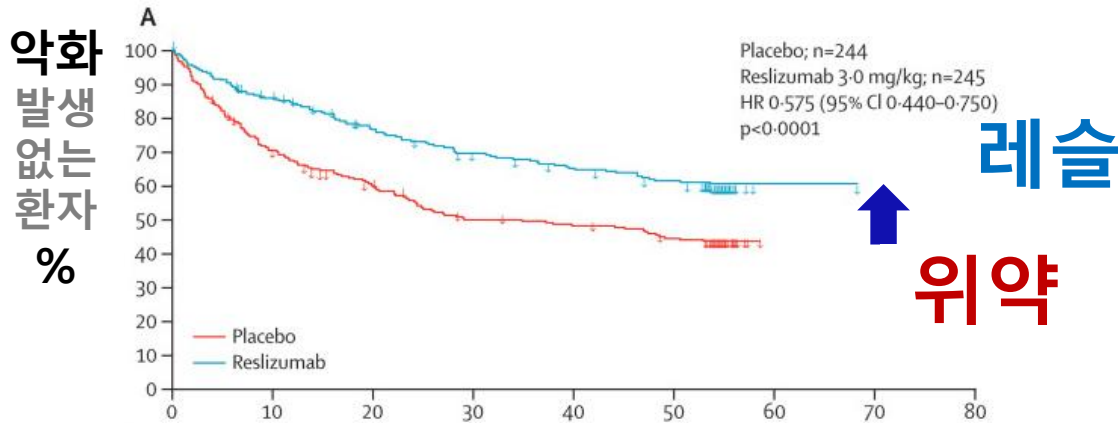
	타겟	빈도	경로	악화 줄임 (위약 대비)	FEV1 증가 (위약 대비)
<b>Omalizumab</b>	IgE	2,4주	sc	약 50%	67ml
<b>Mepolizumab</b>	IL-5	4주	sc	약 50%	약 100 ml
<b>Reslizumab</b>	IL-5	4주	<b>iv</b>	약 50%	약 120 ml
Benralizumab	IL-5	8주	sc	약 50%	약 60 ml
<b>Dupilumab</b>	IL-4R	2주	sc	약 <b>60%</b>	약 <b>270</b> ml
<b>Tezepelumab</b>	TSLP	2-4주	sc	<b>60~70%</b>	약 <b>130</b> ml



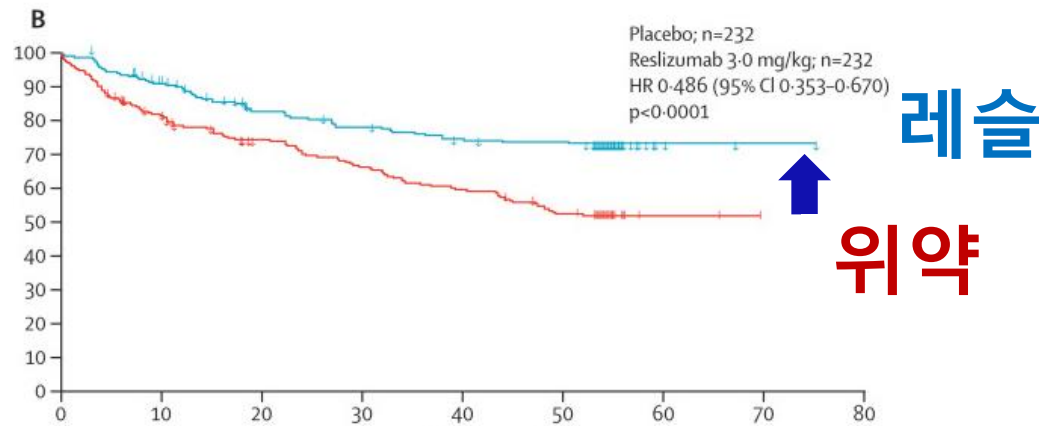
Wechsler ME. Respir Care. 2018;63:699

Castro M. NEJM 2018; 378:2486 Rabe KF. NEJM 2018; 378:2475 Corren J. NEJM 2017; 377:936

# Reslizumab



Week	0	10	20	30	40	50	60	70	80
Placebo (n)	244	169	138	112	107	97	0	0	0
Reslizumab (n)	245	207	177	158	146	136	1	0	0

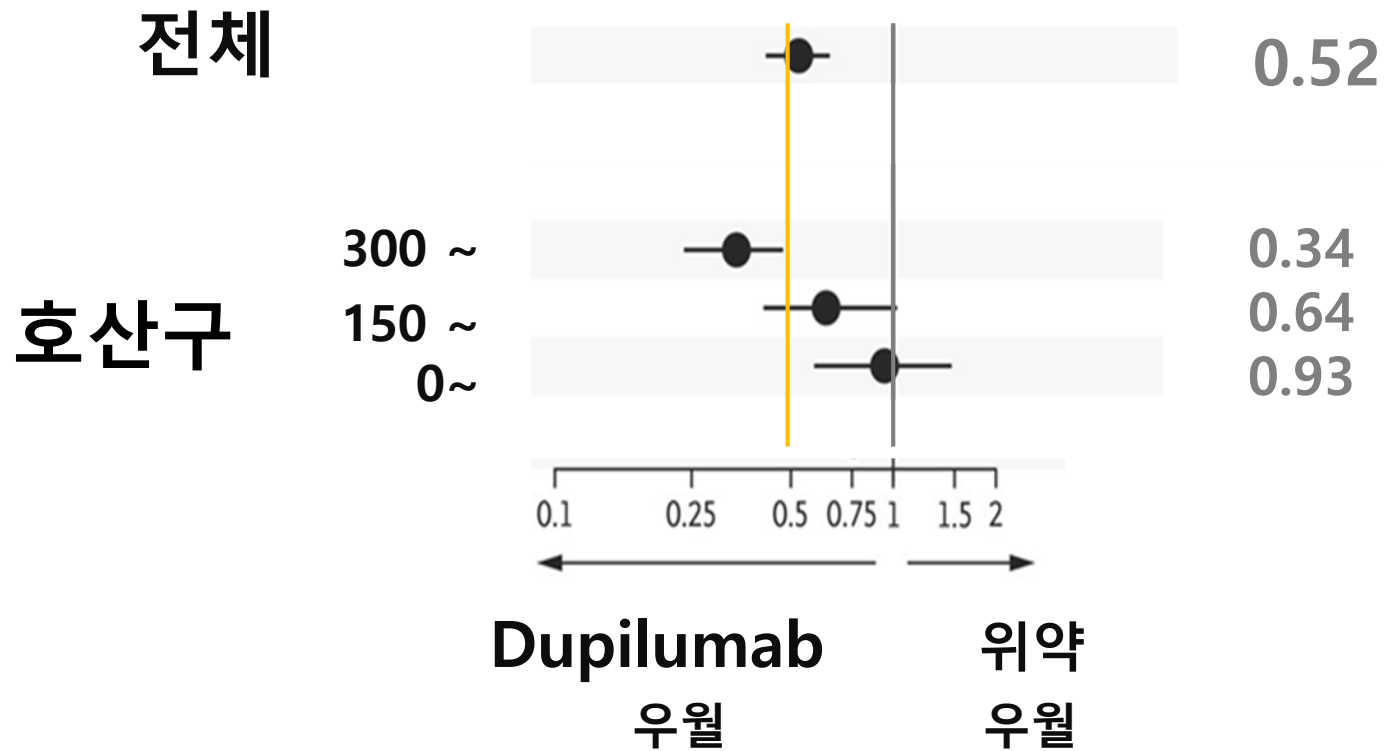


Number at risk

Week	0	10	20	30	40	50	60	70	80
Placebo (n)	232	182	156	139	125	108	2	0	0
Reslizumab (n)	232	205	177	165	156	153	4	1	0

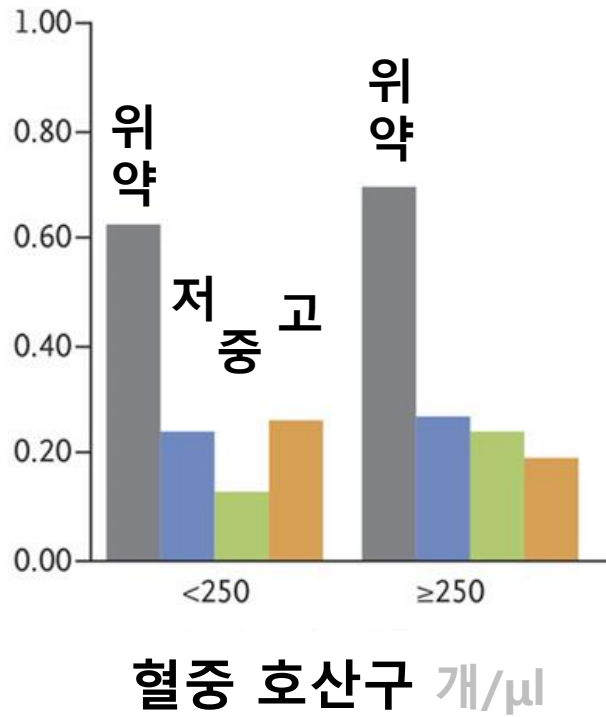
# Dupilumab

중증 악화 위험  
(위약 대비)



# Tezepelumab

악화  
발생률  
명년<sup>-1</sup>



N=6백명

Corren J. NEJM 2017; 377:936

# 오말, 메폴리주맙, ...

① 중간/고용량 ICS + LABA + LAMA

② 비조절

③ 선별

- 오말 → 알레르기

- 메폴 → 호산구

높은 수준  
근거

GINA 2018

# 메시지

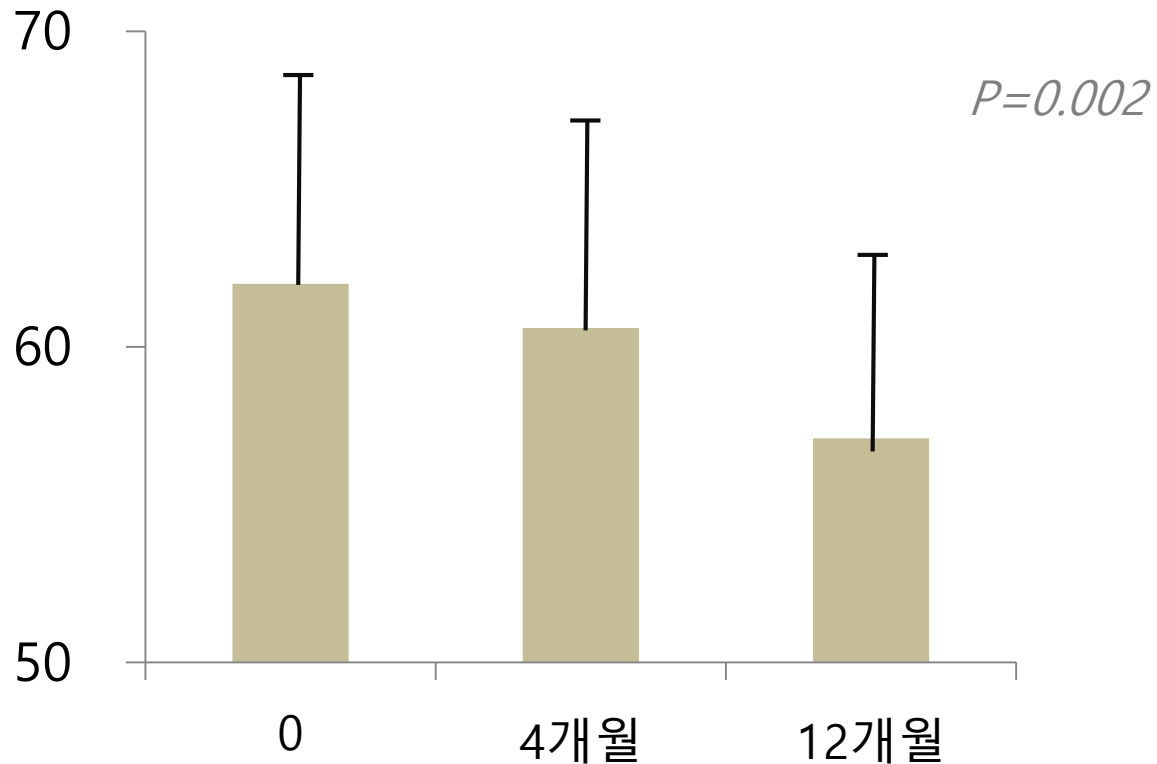
- Biologics 효능 잘 입증되어 있다
- GINA 진료지침에서 권장한다
- 비용 대비 효과 있다
- 결론: 대상자 꼭 써야 한다

# 질문

- 기도개형 호전 ?
  - 기도개형 오기 전 일찍 치료?
- 치료 **기간** ?
  - 치료 중단하면?

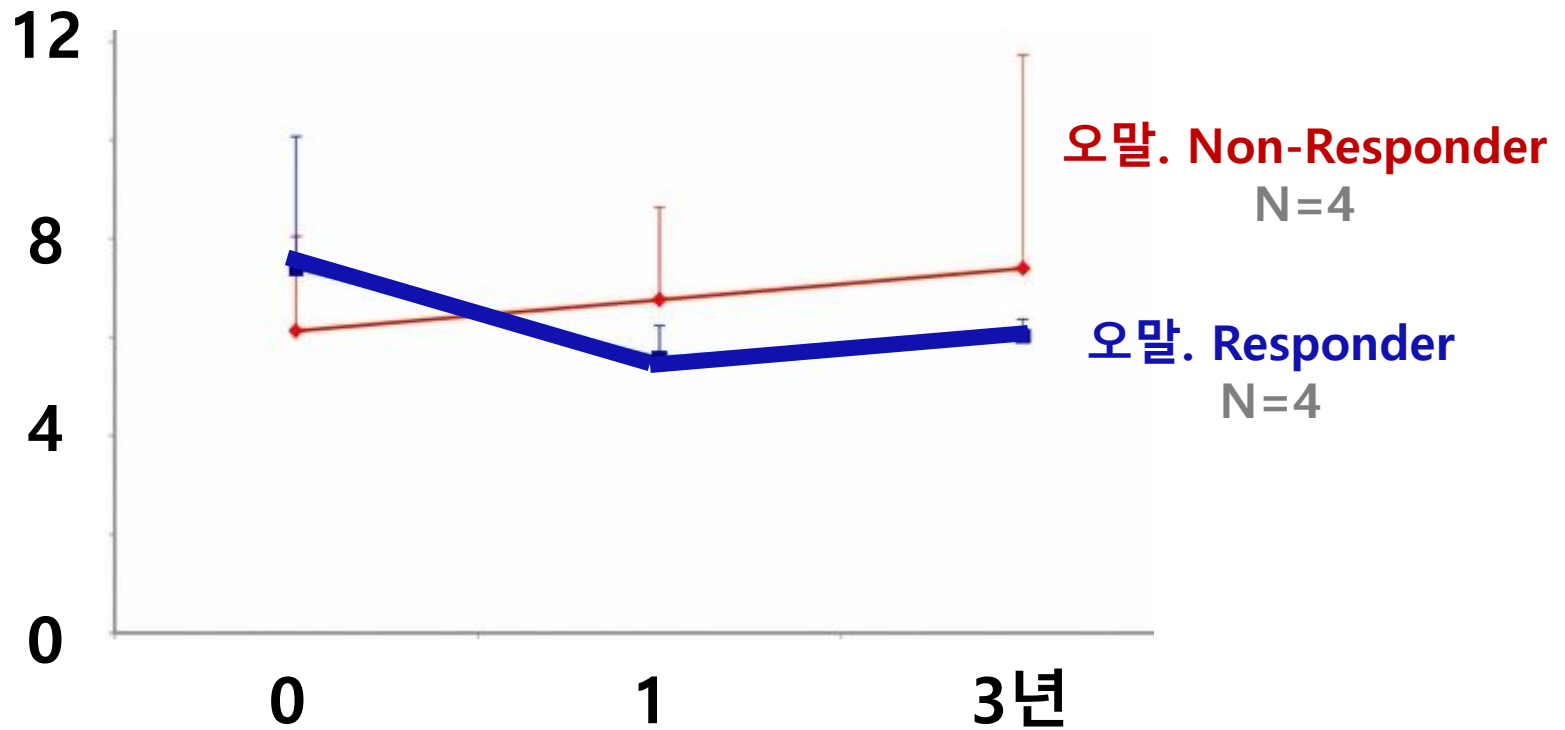
# 오말. → 기도개형 ↓

## CT wall area %



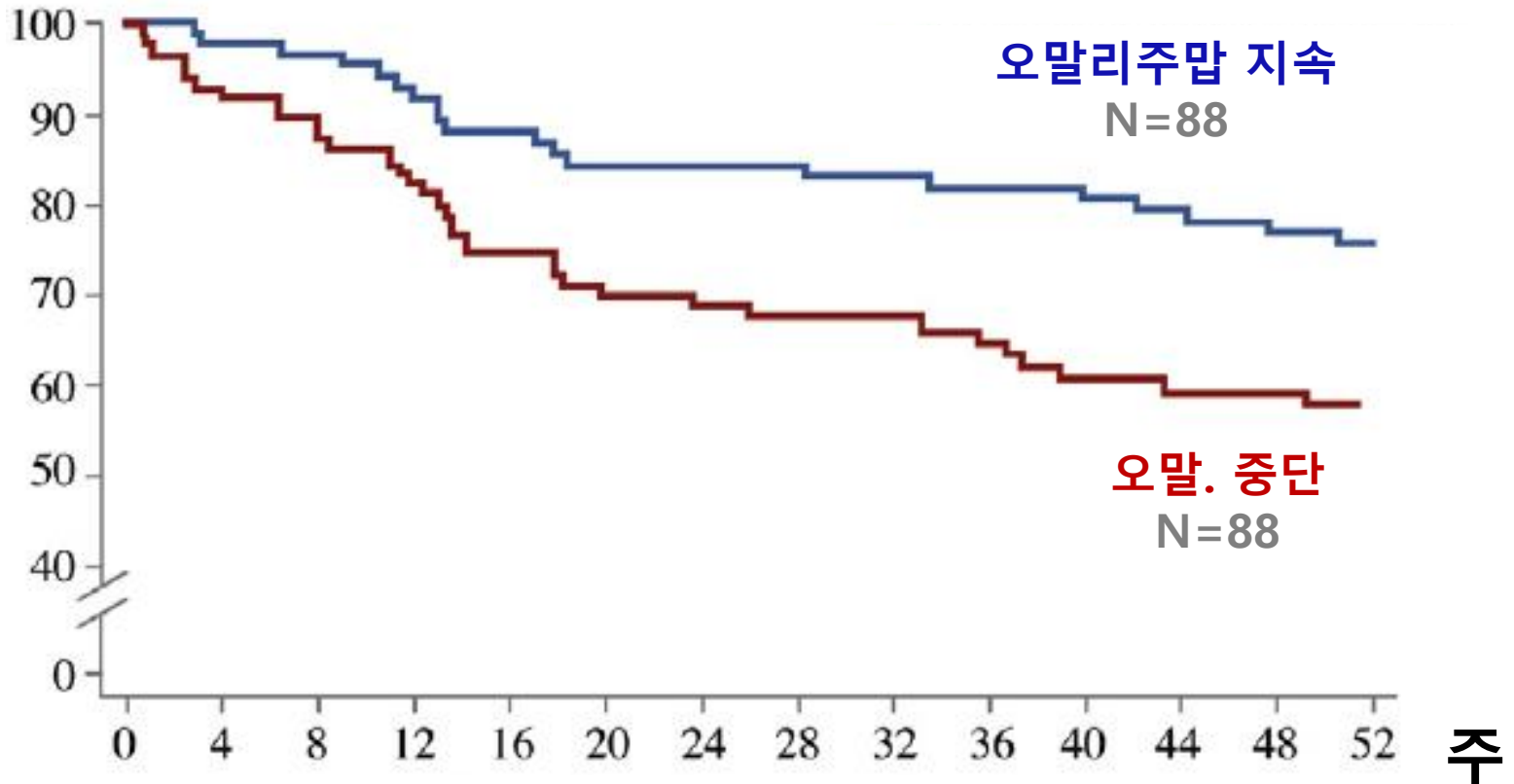
# 오말. → 기도개형 ↓

BM 두께,  $\mu\text{m}$



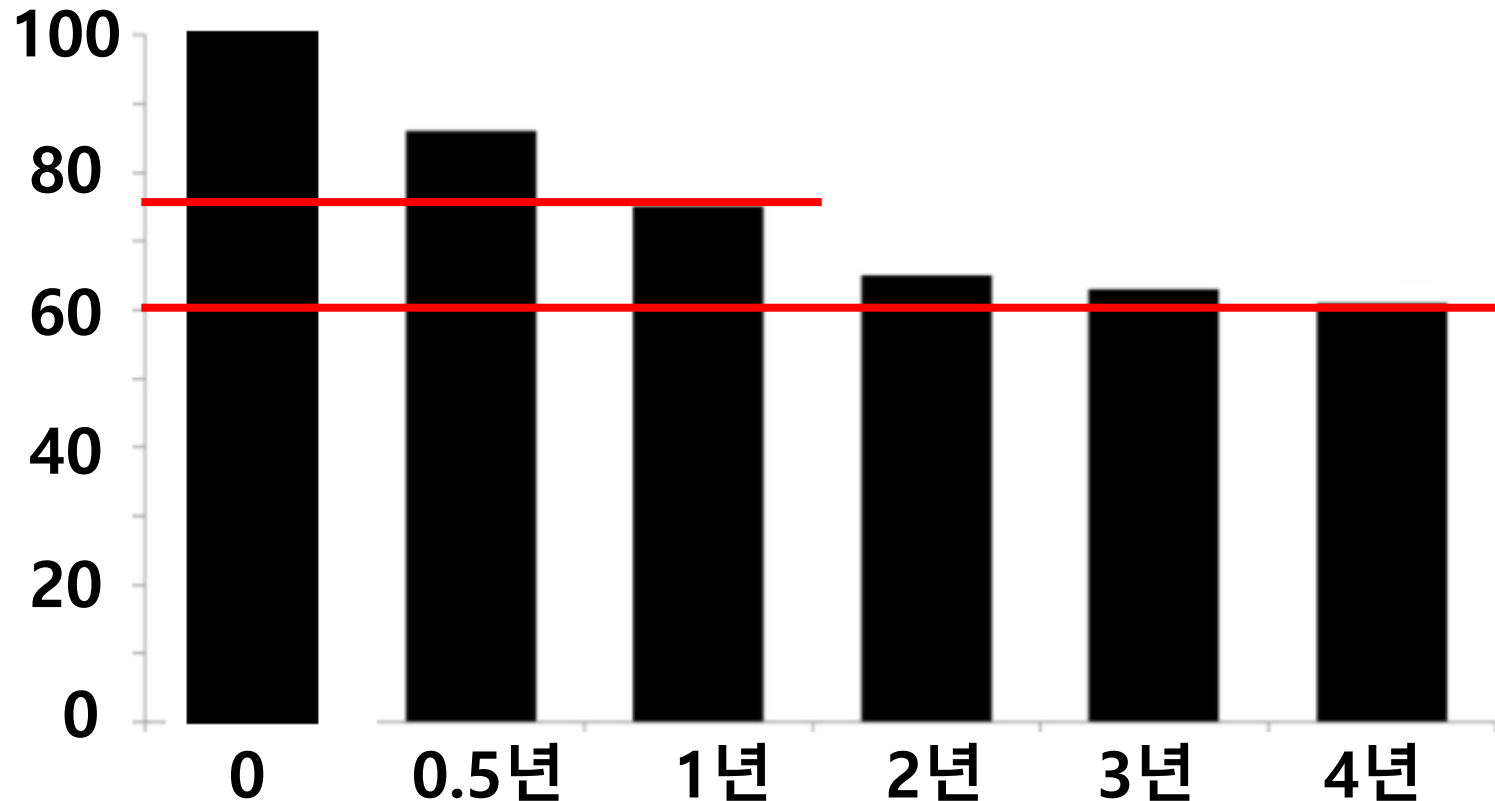
# 오말리주맙 1년 치료 후, 중단

## 첫 중증 악화, C-M Curve



# 오말. 6년 치료 후 중단

조절 유지 환자 %



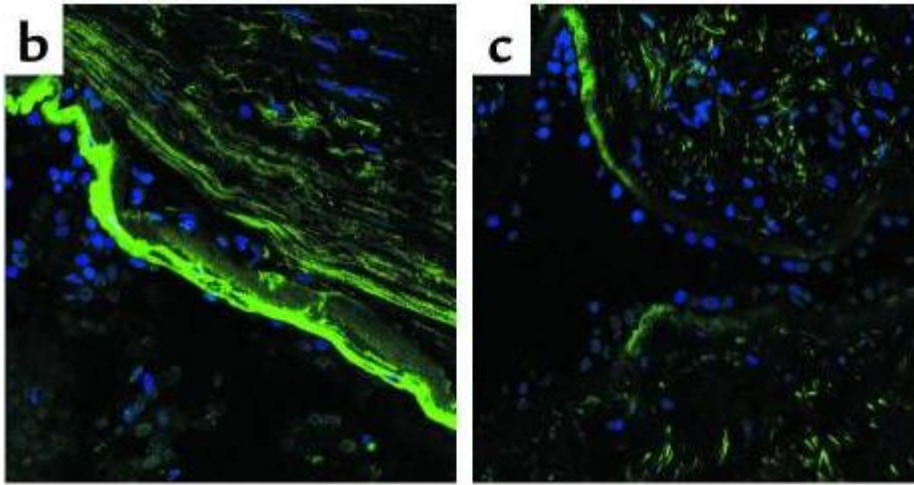
# 오말리주맙, 실제

- 첫 6회 사용 후 평가
  - 효과 (-) → 중단
- 효과(+), 수년 치료 후 중단
  - 고려할 수 있으나 (?)
  - 30~40% 비조절 또는 악화 1~2년 내

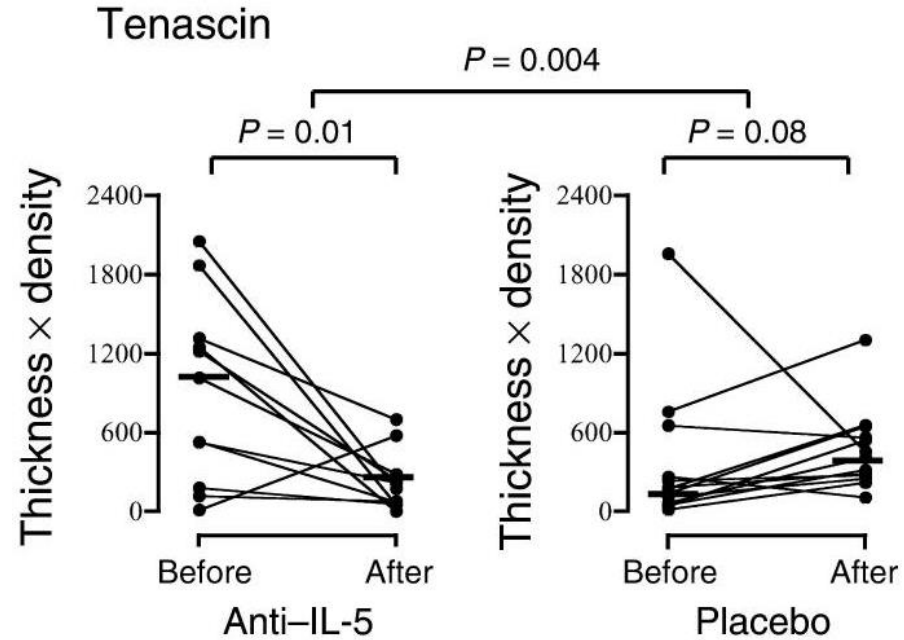
# 메플. 기도개형 ↓

치료 전

치료 후

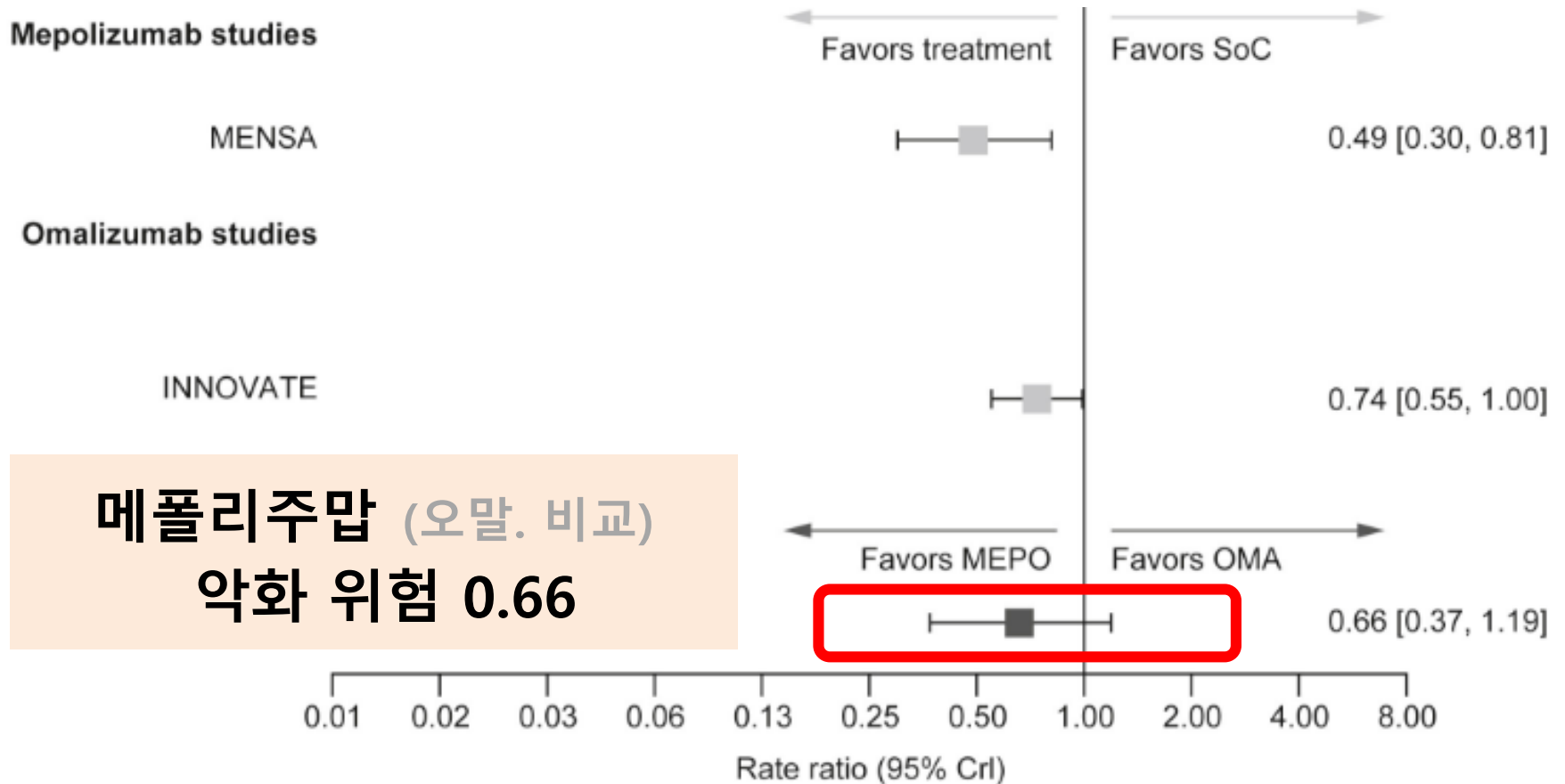


BM 염색 Tenascin



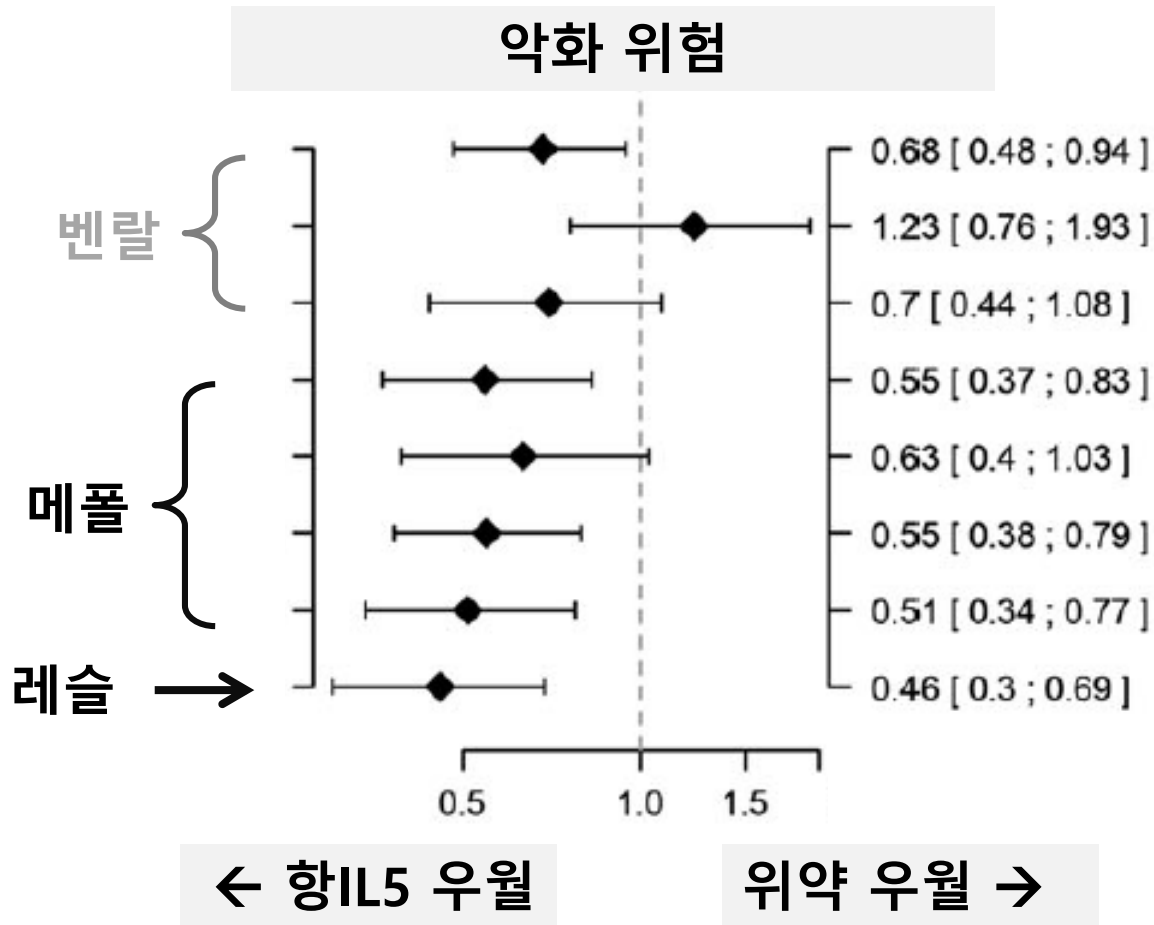
끝

# 메폴. 우월? $\geq$ 오말.



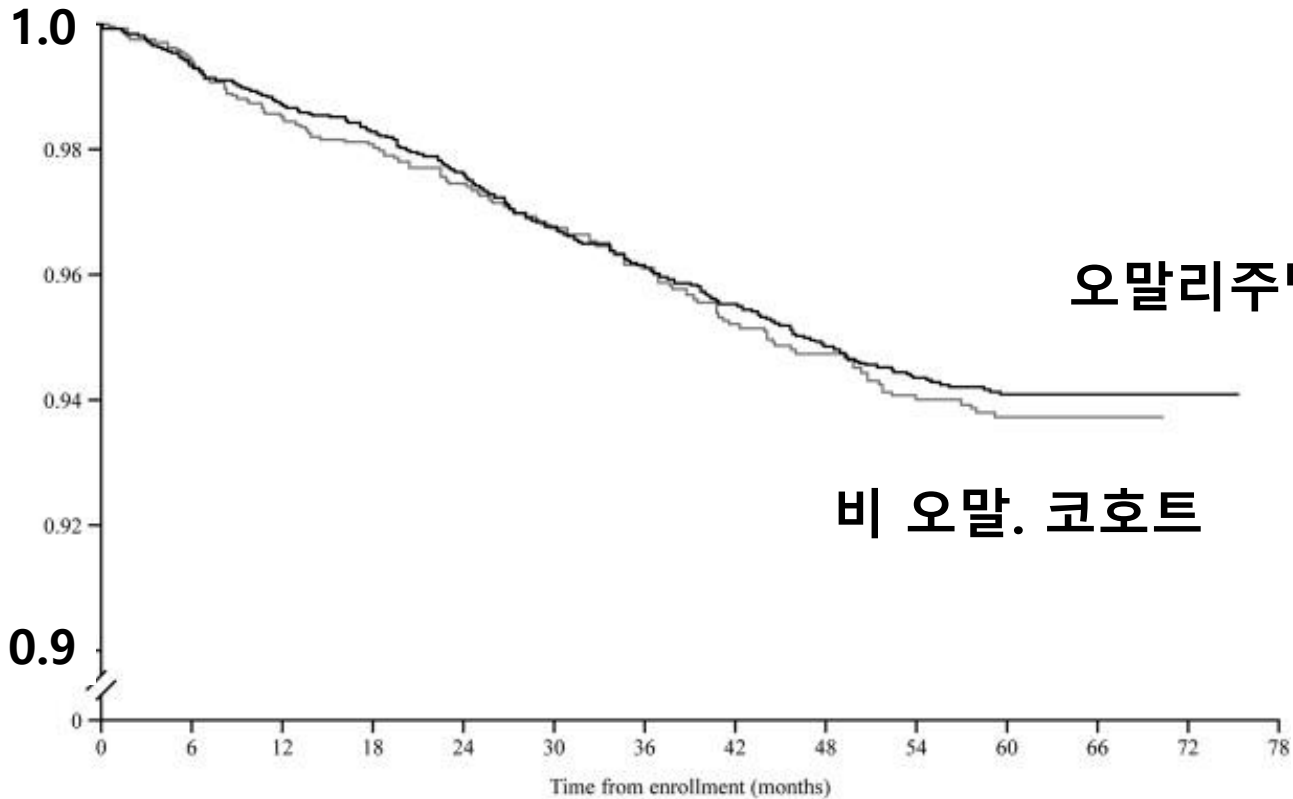
메폴리주맙 (오말. 비교)  
악화 위험 0.66

# 레슬. 우월 ? $\geq$ 메폴



# 오말리주맙 5년 추적, 암 발생

암 발생 안한  
환자 비율



Nonomalizumab cohort	2829	2503	2298	2130	1976	1867	1767	1668	1584	1488	813	8	0	0
Omalizumab cohort	5007	4587	4304	4007	3716	3474	3279	3075	2885	2705	1482	28	3	0

## **EXCELS study results do not rule out potential cancer risk with omalizumab**

*To the Editor:*

We would like to highlight study design issues that limit the interpretation of the study results presented by the authors of the recent publication “Incidence of malignancy in patients with

In summary, because of the limitations in the study design, we believe that a definitive conclusion regarding the risk of malignancy with omalizumab treatment cannot be made on the basis of EXCELS study results.



# 부록

- 작용 기전 그림
- 타 biologics

# 최근 문헌 읽기

- Busse 2018 Seminar ...
- Wenzel 2017 AAIR
- GSK 슬라이드 (민성준)
- Duplimab 2편 NEJM, 및 리뷰

- 오말 < 메폴 < 레슬 < 듀필 < ...
- 부정 → 긍정
- 오말리주몹 상대 비용 적어 먼저 쓴다

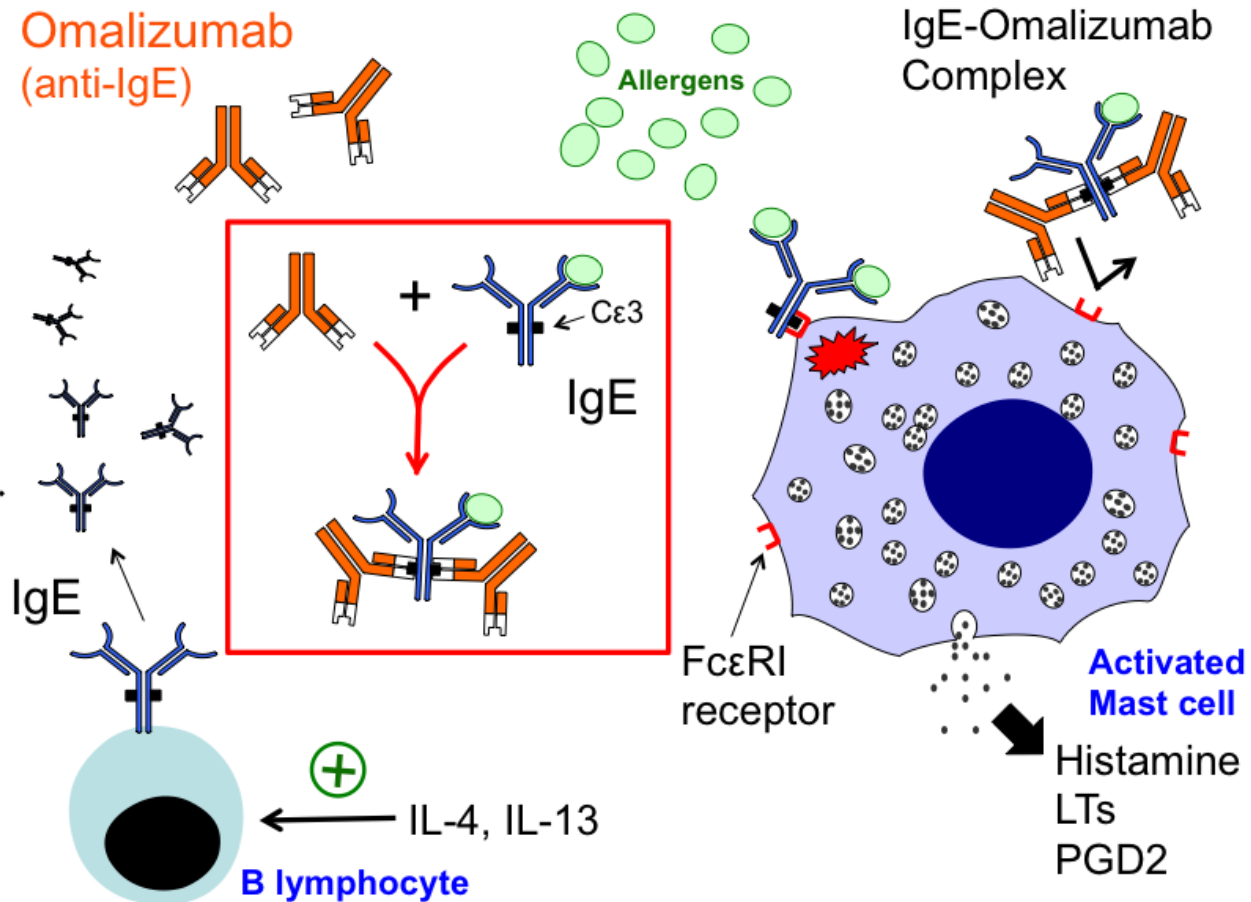
# Reslizumab

- 0.2% 아나필락시스 양민석
- 환자 느끼는 증상, 두 번째부터 약함
- F-U loss 꽤 있다
- 고가
- myalgia

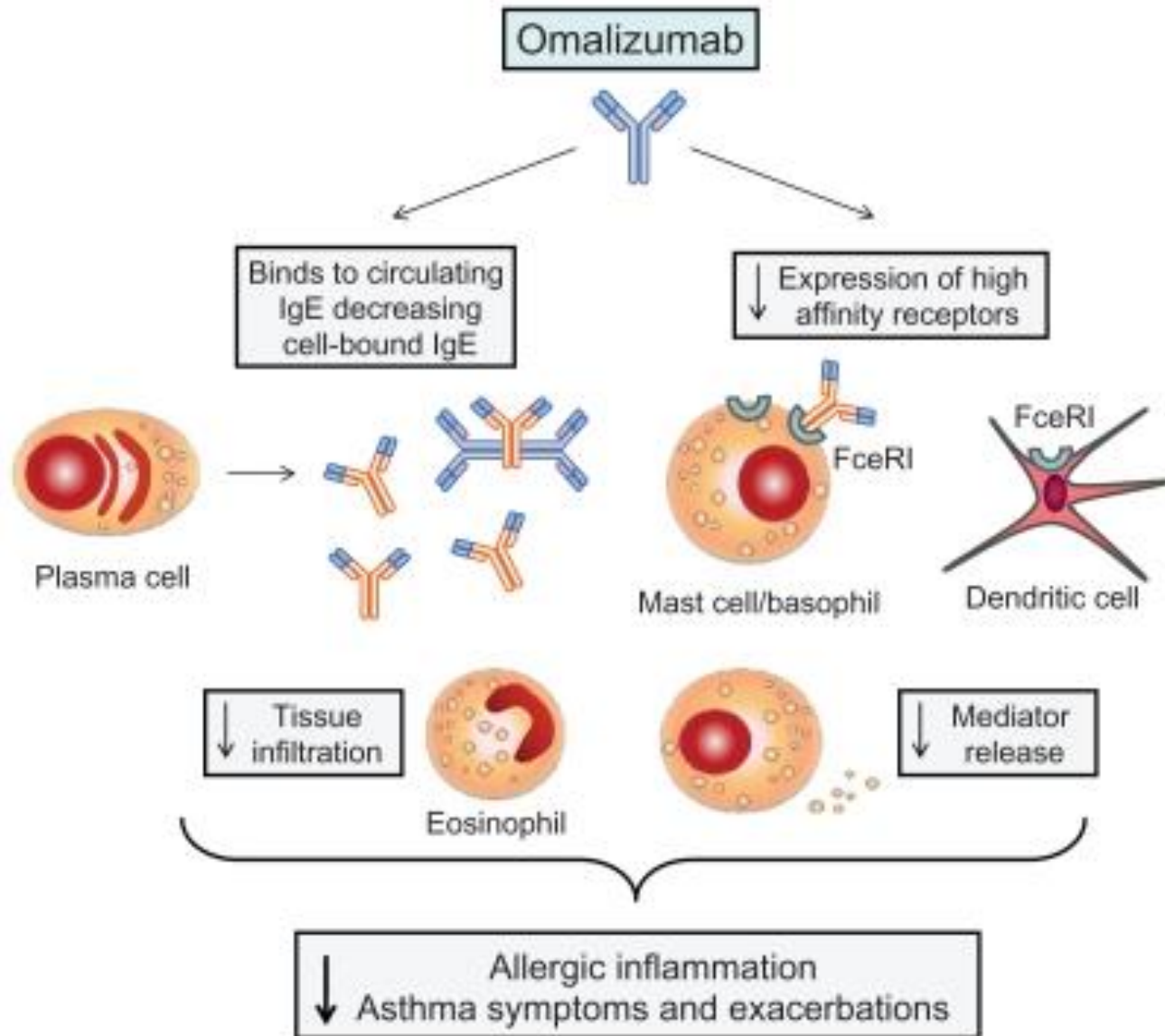
# Biologics for Asthma & COPD

Drug	Phase	Dosing	Frequency	Route	Exacerbation Reduction Rate (vs Placebo) (%)	Increased FEV <sub>1</sub> (vs Placebo) (mL)
Reslizumab Anti-IL-5	Cleared in 2016	3.0 mg/kg	Q4W	Intravenous	50–59	110–126
Mepolizumab Anti-IL-5	Cleared for asthma 2015; currently phase 3 COPD	100 mg	Q4W	Sub-Q	53	98
Benralizumab Anti-IL-5 Receptor	Cleared for asthma 2017; currently phase 3 COPD	30 mg	Q8W (first 3 doses every 4 wk)	Sub-Q	36–55 (Q4W frequency); 28–70% (Q8W frequency)	0–125
Omalizumab Anti-IgE	Cleared for asthma 2003; Cleared urticaria	125–375 mg (based on weight/IgE level)	Q2W or Q4W (depending on weight/IgE level)	Sub-Q	33–75	NS
Dupilumab Anti-IL-4 Receptor	Cleared in 2017 for atopic dermatitis; phase 3 for asthma	200–300 mg	Q2W	Sub-Q	59.9–80.7	390–430
Tezepelumab Anti-TSLP	Phase 3 for asthma	70–280 mg	Q2–4 W	Sub-Q	61–71	110–150

# 오말리주맙 작용



# 메폴리주맙 작용



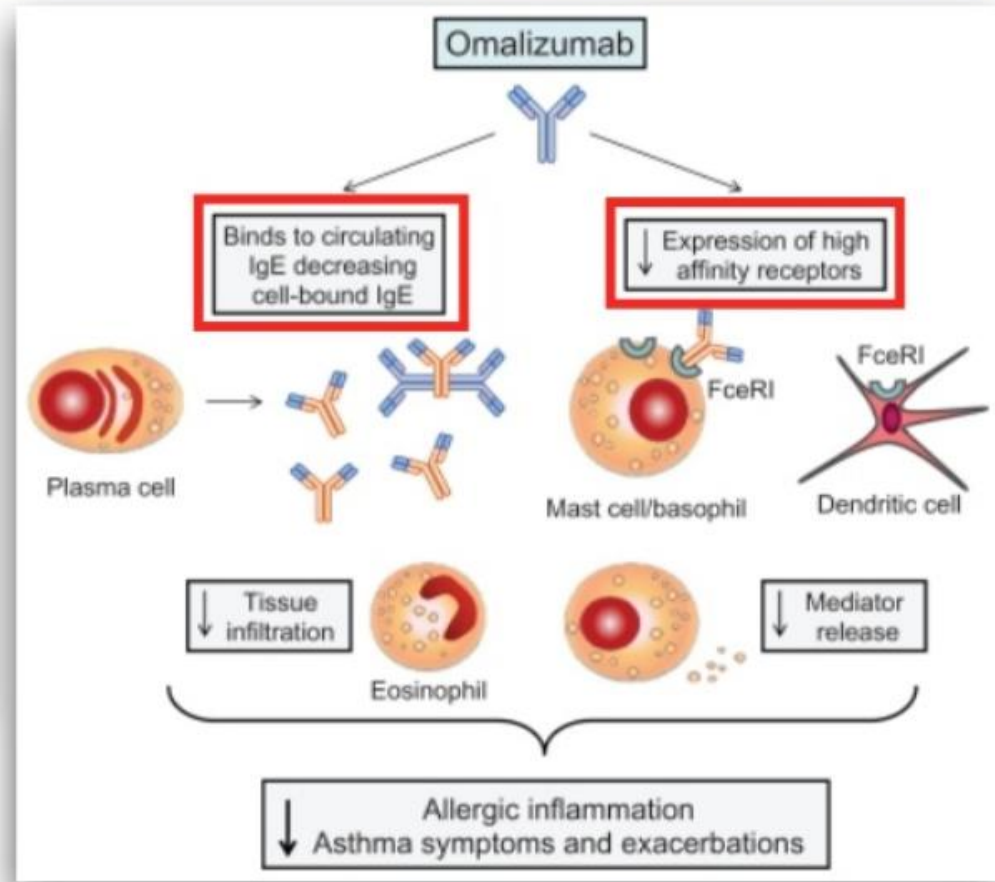
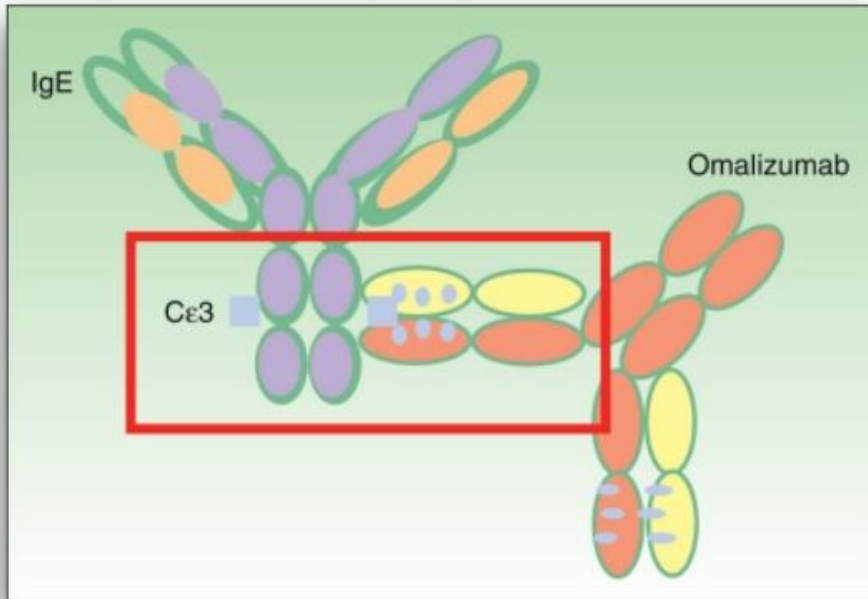
# 2 mechanisms

## 1.) Blockage of free IgE

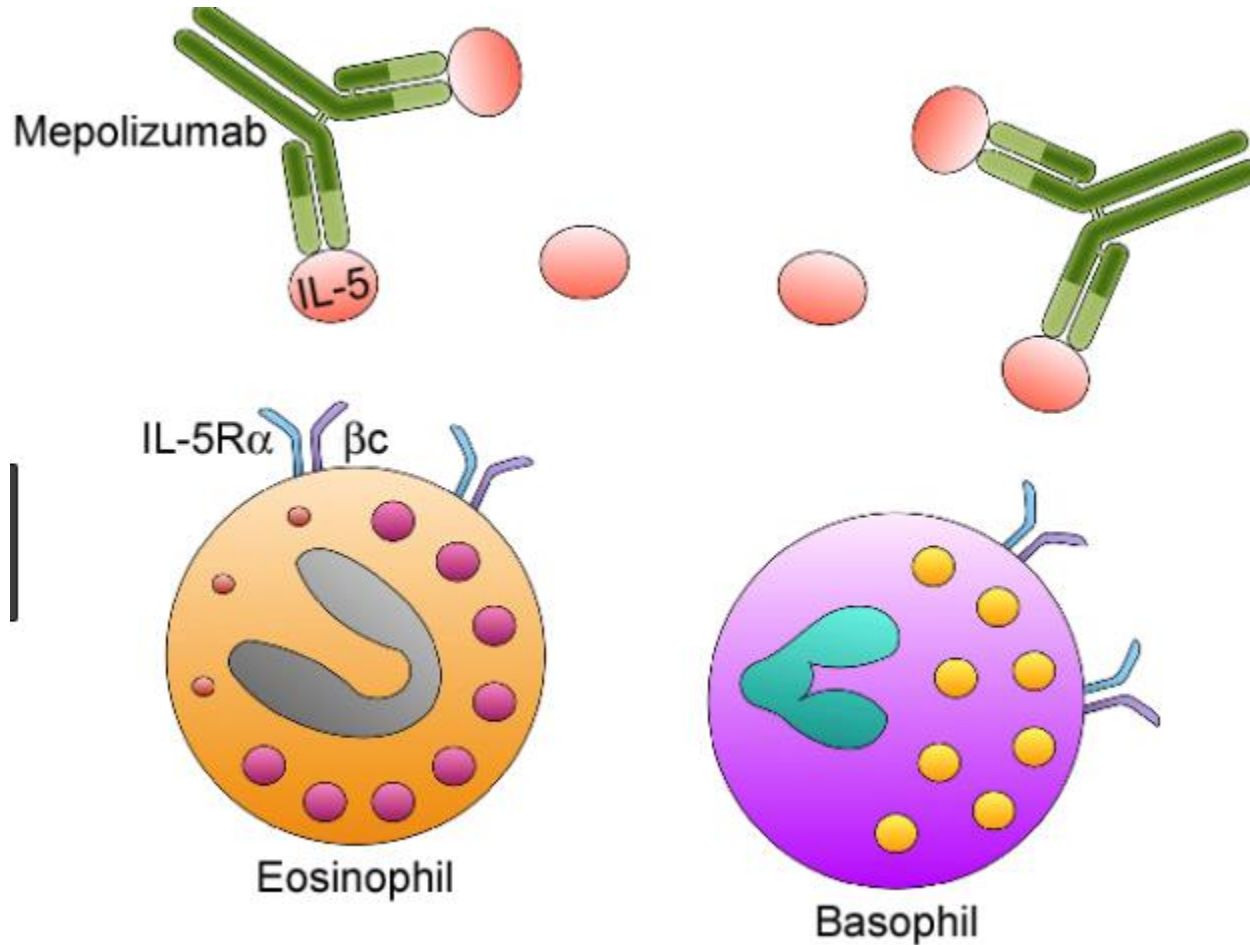
: binds the **Cε3** domain of the free IgE heavy chain

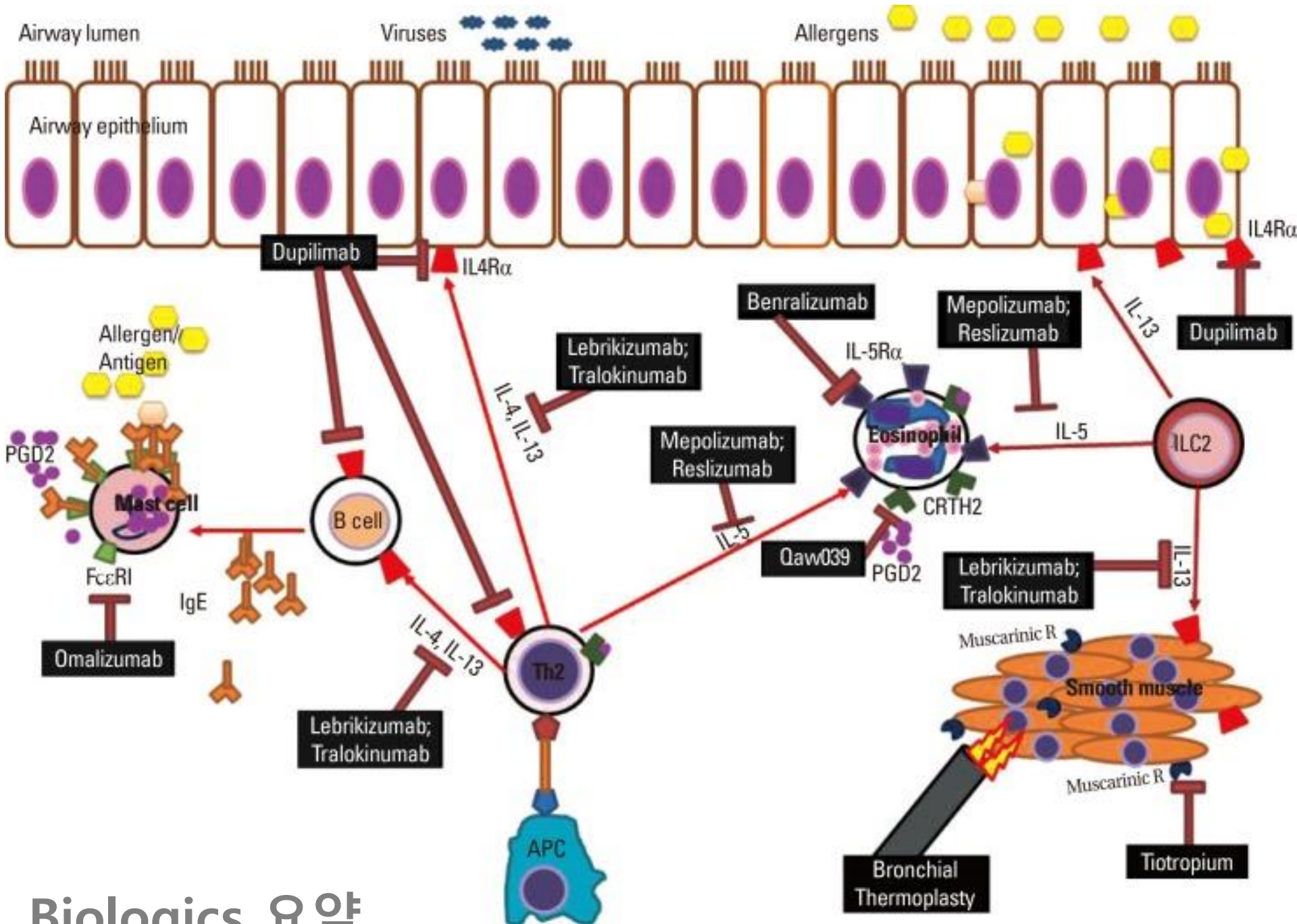
## 2.) Downregulation of FcεRI receptors

: decrease FcεRI receptor density on mast cells and basophils



# 메폴리주맙 작용





# Biologics 요약

# Biologics 요약

Current therapies	Mechanism of action	Potential biomarkers	Effect	FDA approved	Route
Omalizumab	Blocks IgE interaction with FcεRI	Elevated IgE. Patients with higher FeNO and blood eosinophils >300 cells/μL better response	Decrease asthma exacerbations	Yes; ages 6 and older	150–375 mg SC every 2–4 wk; frequency based on IgE and body weight Black box warning for anaphylaxis
Mepolizumab	IL-5 antagonist	Peripheral eosinophil count of >150 cells/μL or 300 cells/μL	Decrease in asthma exacerbations and improvement in pre-, postbronchodilator FEV <sub>1</sub>	Yes; ages 12 and older	100 mg SC every 4 wk; consider shingles vaccine before administration
Reslizumab	IL-5 antagonist	Peripheral eosinophil count of >400 cells/μL	Decrease in asthma exacerbations and improvement in FEV <sub>1</sub>	Yes; 18 and older	3 mg/kg IV every 4 wk Black box warning for anaphylaxis

# Biologics 요약

In clinical trials					
Benralizumab	IL-5 receptor $\alpha$ antagonists targeting both eosinophils and basophils	Elevated peripheral blood eosinophil count	Decreased asthma exacerbations and in small study used in ER visit setting administration contributed to a 50% drop in exacerbation over 12 wk	Phase 3; 12 and older	20–100 mg every 4–8 wk
Lebrikizumab	IL-13 antagonist	Elevated periostin and DDP-4	Decrease in asthma exacerbations with minimal improvement in FEV1	Termination of clinical program	N/A
Tralokinumab	IL-13 antagonist	Elevated periostin and DDP-4	Decreased in asthma exacerbations and improvement in FEV1	Phase 2b trials	N/A
Dupilumab	Inhibits IL-13 and IL-4 by targeting IL-4 $\alpha$ , a common receptor domain for both cytokines	Peripheral eosinophil count of $>300$ cells/ $\mu$ L or sputum $>3\%$ with better response, but improvements in all patients	Decrease in asthma exacerbations and improvement in FEV <sub>1</sub>	Phase 2b trials	200 mg SC every 2 wk or 300 mg SC every 4 wk; administered at home

# Search w/ PubMed

- mepolizumab AND asthma AND discontinuation
  - 해당 문헌 없음
  - 따라서, 언제 중단 자료 없다 판단됨

# AMC 경험, 김헌실 간호사

- 졸레어, 누칼라 모두 현재 비급여이며 둘다 1+1지원 프로그램 적용 됩니다
- 졸레어는 1V 150mg에 50만4천원이고, 누칼라는 1v에 185만원입니다
- 천식환자는 졸레어 용량결정시 체중과 IgE 수치에따라 1회 투여 용량과 투여기간이 결정 되며
- 두드러기 환자에게 졸레어 투여시는 보통 1V로 한달간격으로 많이 하고 있습니다
- 누칼라는 4주에 1v 투여하도록 되어있습니다
- 졸레어 1V 투여를 4주간격으로 1년간하게 되면 환자 부담비용은 270만원입니다(6v은 본인 수납 +6V 지원)
- 누칼라는 1년 투여시 1,110만원입니다(6v은 본인수납+6v지원)
- 졸레어와 누칼라 부작용 경험은
- **졸레어 초창기에 환자분 한분이 혈압이 조금 낮아진분이 있었고 그외에는 없습니다**
- 누칼라는 현재까지는 부작용 경험이 없습니다
- 현재 졸레어
- 천식으로 치료 받는 환자는 총 5명이고 만성특발성 두드러기로 치료 받은 환자는 총 106명입니다
- 누칼라는 현재 총 23명이 주사를 맞으셨습니다

# 식약처 승인

- 오말리주맙 = 졸레어 노바티스
- 메폴리주맙 = 뉴칼라 GSK
- 레슬리주맙 = 싱케어 테바

# 미국 식약처 승인

- 오말리주맙 2003
- 메폴리주맙 2015
- 레슬리주맙 2016

# 참고문헌

- <https://www.medscape.com/viewarticle/817432>
- <https://www.asthma.ca/get-help/asthma-3/treatment/biologics/>
- <https://www.slideshare.net/AllergyChula/biologic-therapy-for-asthma>
- <https://www.healthline.com/health/get-serious-about-severe-asthma/biologics#1>
- <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/17711-biologic-therapy-for-severe-asthma>
- <https://www.aaaai.org/global/latest-research-summaries/New-Research-from-JACI-In-Practice/biologics-asthma>
- <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/asthma-library/biologic-therapy>

# 흡입스테. 효능

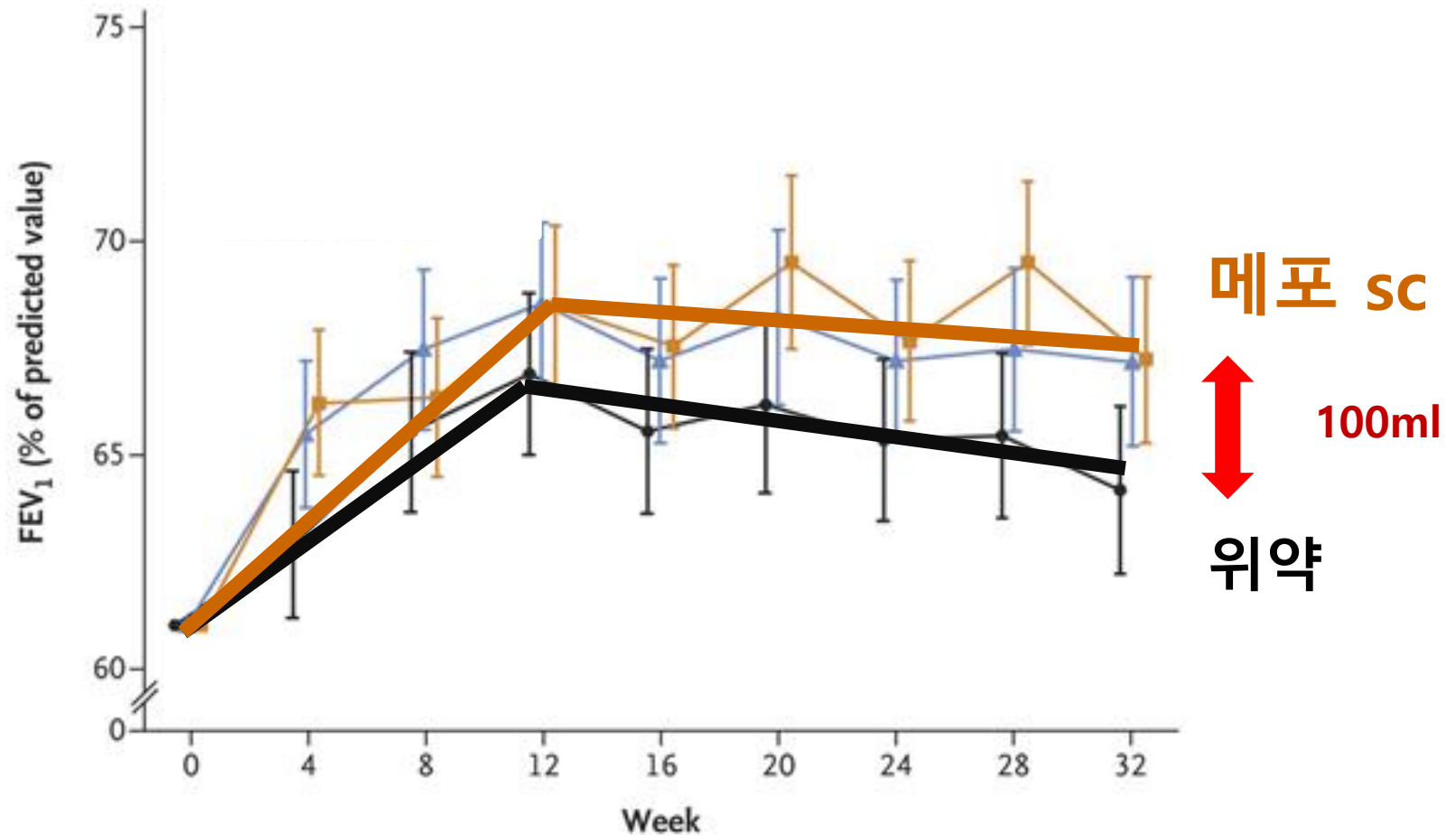
- 벤토린 & 테오필린 → 비조절
- 43명 천식환자

- 고용량 ICS vs. 위약, 8주
- 천식악화 5% vs. 78%

# 흡입스테. 효능

- 6542명 천식환자
- 저~고용량 ICS vs. 위약
- 천식악화 → 연구중단 **RR 0.25** (95%CI 0.12  
– 0.51)

# 메폴리주맙, 폐기능



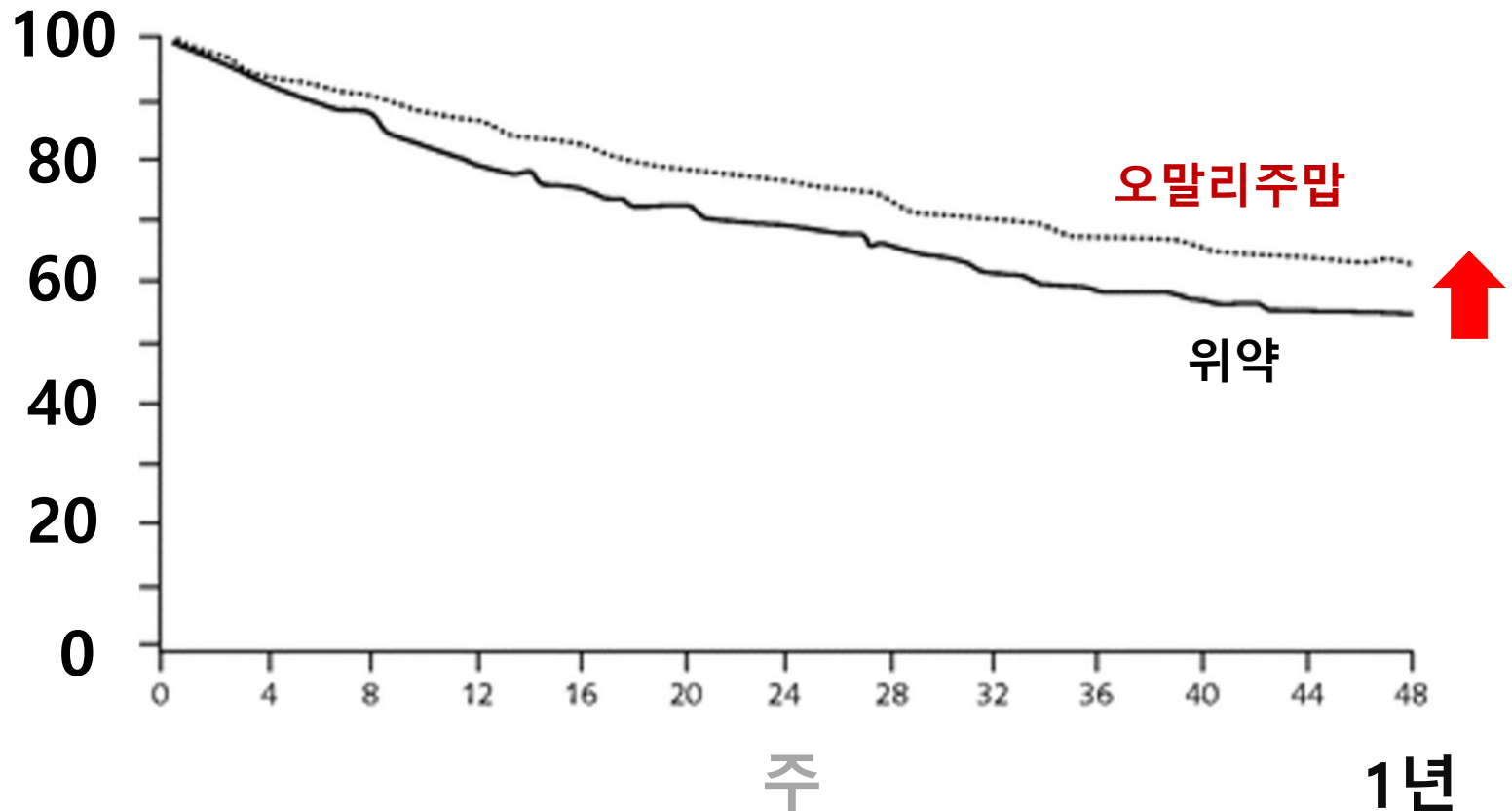
메포 iv

# 오말리주맙 고려 대상, NICE

- ① 통년성 알러젠에 피부 반응 또는 in vitro 양성
- ② FEV1 < 80% (12세 이상)
- ③ 빈번한 주간 증상 또는 야간 깸
- ④ 고용량 ICS + LABA도 중증악화 여러 번

# 오말리주맙 효능

## 첫 악화, C-M Curve

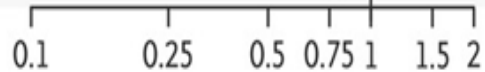


대상: 표준치료에도 비조절  
중증 알레르기 천식

# Dupilumab

## A Dupilumab, 200 mg Every 2 Wk, vs. Matched Placebo

Subgroup	No. of Patients		Relative Risk vs. Placebo (95% CI)	
	Placebo	Dupilumab	Relative Risk	95% CI
Overall	317	631	0.52	(0.41–0.66)
Eosinophil count				
$\geq 300$ cells/mm <sup>3</sup>	148	264	0.34	(0.24–0.48)
$\geq 150$ to $< 300$ cells/mm <sup>3</sup>	84	173	0.64	(0.41–1.02)
$< 150$ cells/mm <sup>3</sup>	85	193	0.93	(0.58–1.47)
F <sub>E</sub> NO				
$\geq 50$ ppb	71	119	0.31	(0.18–0.52)
$\geq 25$ to $< 50$ ppb	91	180	0.39	(0.24–0.62)
$< 25$ ppb	149	325	0.75	(0.54–1.05)



Dupilumab

우월

위약

우월

N=1천9백명

# 오말리주맙, 메폴리주맙, ...

- 비조절 중증 천식, **사망** 가능
- **효능**, 근거 충분
- **비용-효과** 있음

고가 약 → 써야 하는 약