



트랄로키누맙과 두필루맙의 매칭 조정 간접 비교

김태경¹ · 신근수² · 김효진³ · 김유진³ · 최이정³ · 이동훈^{4*}

¹연세대학교 응용통계학과, 통계데이터사이언스학과, ²레오파마 유한회사, 마켓엑세스, ³시네오스헬스 코리아, RWE, ⁴서울대학교 병원, 피부과

Matching-adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Tralokinumab Versus Dupilumab for the Treatment of Moderate to Severe Adult Atopic Dermatitis

Taekyung Kim¹, Keun Soo Shin², Hyojin Kim³, Eugene Kim³, Leejung Choi³, and Dong Hun Lee^{4*}

¹Department of Statistics and Data Science, Department of Applied Statistics, Yonsei University, Seoul 03722, Republic of Korea

²Market Access, LEO Pharma Inc., Seoul 04520, Republic of Korea

³RWE, Syneos Health Korea, Seoul 06133, Republic of Korea

⁴Department of Dermatology, Seoul National University Hospital, Seoul 03080, Republic of Korea

ABSTRACT

Objective: Atopic dermatitis (AD) is a chronic, recurrent inflammatory skin disease. Both tralokinumab and dupilumab have been recommended in the European Guideline for the treatment of adult patients with severe AD. In Korea, dupilumab has been approved for patients with moderate to severe AD, and reimbursed for those with severe AD. Since there is no clinical trial directly comparing tralokinumab and dupilumab, we conducted indirect comparison to assess the clinical usefulness in patients with AD. **Methods:** We selected clinical trials for indirect comparison through a systematic literature review. Individual patient data were available for the tralokinumab clinical trial, and aggregated data were available for the dupilumab clinical trial. Therefore, we employed the Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) method. The treatment efficacy was assessed based on whether patients achieved a 75% reduction on the Eczema Area and Severity Index (EASI 75) after drug administration. **Results:** The difference in the proportion of patients achieving EASI 75 between tralokinumab and dupilumab was 4.7% (95% CI: -7.9 to 17.3). Considering the non-inferiority margin for the EASI 75 achievement rate is -10%, tralokinumab is deemed non-inferior to dupilumab as the lower bound of the CI for the difference in the EASI 75 achievement rate between tralokinumab and dupilumab was within -10%. **Conclusion:** We conducted a MAIC analysis comparing tralokinumab and dupilumab based on EASI 75 achievement. The findings of this study show that tralokinumab is non-inferior to dupilumab and can be implemented in Korean clinical settings with a therapeutic position comparable to dupilumab.

KEYWORDS: Atopic dermatitis, dupilumab, eczema, matching-adjusted indirect comparison, tralokinumab

아토피피부염은 주로 유아기 또는 소아기에 시작되는 만성 재발성 염증성 피부질환으로 심한 가려움증과 피부건조증, 홍반과 구진을 주요 증상으로 한다.¹⁾ 병변의 초기인 급성기에는 가려움증이 심한 홍반성 구진과 수포가 발생하고, 급게 되면

진물이 나오는 삼출성 병변으로 변한다.¹⁾ 병변이 진행된 아급성기에는 찰상, 인설이 덮인 구진이 발생하며, 만성기에 접어들면 피부가 두껍게 되는 태선화 현상이 일어난다.¹⁾ 아토피피부염이 유발하는 가려움증은 전형적으로 저녁에 심해지고, 이

*Correspondence to: Dong Hun Lee, Department of Dermatology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-Gu, Seoul 03080, Republic of Korea
Tel: +82-2-2072-2418, Fax: +82-2-742-7344, E-mail: ivymed27@snu.ac.kr

Received 25 July, 2023; Revised 12 September, 2023; Accepted 12 September, 2023

Copyright © The Korean College of Clinical Pharmacy.



This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

를 해소하기 위해 피부를 긁음으로써 유발되는 피부의 변화는 습진과 가려움증의 악화라는 악순환을 반복한다.¹⁾ 또한, 가려움증으로 인하여 불면증, 정서장애, 학습장애, 환경 적응 능력의 감소, 사회적 활동력의 감소 등이 유발된다.¹⁾ 성인 아토피 피부염의 경우, 소아기와 유사하게 팔다리의 접히는 부위, 얼굴, 목에 나타나는데, 피부가 두꺼워지는 태선화와 같은 만성 증상이 흔하게 나타난다. 또한 손의 만성 습진 또는 유두 습진이 발생할 수 있다.²⁾

국내 아토피피부염 환자 수는 (ICD-10: L20 기준) 2020년도 972,928명에서 2021년도 기준 989,750명으로, 증가 추세에 있다.³⁾ 중증 아토피성 습진이 있는 성인 환자의 치료에서 유럽 가이드라인인 EuroGuiDerm⁴⁾에서는, 생물학제제인 두필루맙(dupilumab), 트랄로키누맙(tralokinumab)을 모두 강력한 수준으로 권고하였다. 국내에서 아토피피부염을 적응증으로 허가 받은 단클론항체는 두필루맙 뿐이며, 전신치료가 가능한 6세 이상, 소아, 청소년, 그리고 성인의 중증 아토피피부염 환자에게 급여가 인정된다. 두필루맙은 Interleukin (IL)-4R α 의 type1, type2 수용체와 결합하여, IL-4와 IL-13이 매개하는 신호전달 과정을 억제한다.⁵⁾ IL-13 사이토카인은 아토피피부염에서 과발현되며, 아토피피부염의 중증도와 연관되어 있으며, 트랄로키누맙은 IL-13 사이토카인과 결합하는 인간 면역글로불린 G4 (IgG4) 단클론항체이다.⁴⁾ 중증도-중증 아토피피부염의 중증도가 IL-13 발현수준과 상관관계가 있어⁵⁾ 중증도-중증 아토피피부염 환자에서 IL-13 억제제는 잠재적인 치료 옵션이 될 수 있다.⁶⁾ 전신치료가 가능한 중등도-중증 아토피피부염 환자에 대해 생물학적 치료 기전을 제공한다는 점에서, 트랄로키누맙은 두필루맙과 대상 환자군이 같고, 동등한 치료적 위치에 있다. 최근에 승인된 아토피피부염 치료제로 경구용 Janus Kinase (JAK) 억제제도 허가된 바 있으나, 국내 급여기준에서 65세 이상, 심혈관계 고위험군 환자, 악성 종양 위험이 있는 환자에서는 급여를 제한하고 있다.⁷⁾ 해당 환자들에서는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 JAK 억제제를 사용할 것을 허가사항에서 규정한 바 있어,⁸⁾ 트랄로키누맙과는 투여대상 환자군이 다르다. 또한 JAK 억제제는 STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription, 신호변환기 및 전사활성자)를 인산화 및 활성화하는 신호 전달 경로를 억제하는 기전으로 작용하여, IL-13을 억제하는 트랄로키누맙과는 약리 기전이 다르다.⁸⁾

따라서, 본 연구는 제외국 허가사항, 임상에서의 치료 현황, 중증도-중증 아토피피부염의 중증도와 IL-13의 관련성 등을 고려하여 트랄로키누맙과 치료적 위치가 동등한 것으로 판단되는 생물학적 치료제인 두필루맙의 임상적 유용성을 비교하기 위하여 수행되었다.

트랄로키누맙과 두필루맙의 임상적 유효성을 직접 비교한 임상시험(head-to-head trial)은 없으며, 이와 같이 주요 임상효

과에 대해 직접비교한 자료원이 없을 때, 간접적으로 임상효과를 비교하여 그 결과를 제시할 수 있다. 자료원으로 하나의 임상 시험에서는 원자료를 활용가능하고, 다른 임상 시험에서는 요약자료만 활용 가능한 경우, 두 연구의 분석대상의 기저 특성 차이 또는 결과값의 정의가 가지는 차이를 보정하지 않고, 단일군 임상시험을 단순비교를 통하여 간접비교하게 된다면 연구 간 이질성으로 인해 편향이 생길 수 있다.⁹⁾ 따라서 본 연구는 트랄로키누맙의 임상시험으로부터 수집된 개별 환자 자료(Individual Patient Data, IPD)를 사용할 수 있고, 두필루맙의 임상시험 결과의 요약 자료를 가용한 상황에서 매칭 조정 간접 비교(Matching Adjusted-indirect comparison, MAIC)를 통해 간접 비교를 수행하였다.

방 법

분석에 포함된 임상 연구의 특성

MAIC 분석에 포함하는 연구로써, 트랄로키누맙 임상군 ECZTRA-7¹⁰⁾과 두필루맙 임상군 CAFÉ¹¹⁾를 선정하였다. 구체적인 문헌 선정 과정에 대한 흐름도 및 검색어는 Supplementary Fig. 1, Supplementary Table 1에 언급되어 있다. ECZTRA-7 임상연구는 트랄로키누맙과 국소 코르티코스테로이드(topical corticosteroid, TCS)를 사용하는 시험군, 위약과 TCS를 사용하는 대조군으로 구분되어 있다. CAFÉ 임상군은 두필루맙과 TCS를 사용하는 시험군, 위약과 TCS를 사용하는 대조군으로 구분되어 있다. ECZTRA-7 임상연구의 관찰기간은 26주로, 16주인 CAFÉ 임상보다 길지만, 잠재적 편향을 줄이기 위하여 효과 값의 16주까지의 결과를 사용하였다.

두 임상연구에서 차이가 나는 부분은 다음과 같았다. CAFÉ 임상 연구에서는 2주간의 TCS 표준화 기간이 있었으나, ECZTRA-7 임상 연구에서는 해당기간이 없었다. 적용된 TCS의 종류 및 제공 방식도 차이가 있었는데, ECZTRA-7 임상 연구에서는 중등도-강력한 효능의 TCS가 제공된 반면, CAFÉ 임상 연구에서는 연구자 재량에 따라 처방되었다. 두 연구가 수행된 시점이 다르므로, 임상연구에 참여한 환자들이 기존에 사용하던 약물 등의 차이도 보였다. 이와 같이, 인구 집단의 특성 및 임상 연구의 디자인에 차이가 있음을 인지하고, 이를 보정하기 위해 MAIC 분석을 수행하였다. ECZTRA-7 연구는 사이클로스포린 A로 아토피피부염이 조절되지 않았거나, 경구용 사이클로스포린 A를 사용하는 것에 제약이 있는 중등증 이상의 성인 아토피피부염 환자를 대상으로 수행되었고, CAFÉ 연구는 사이클로스포린 A에 부적절한 반응 또는 불내성이 있거나 사이클로스포린 A가 의학적으로 권장되지 않는 성인 아토피피부염 환자를 대상으로 진행되었다. 각 임상시험의 선정 기준 및 제외 기준은 별도로 기술하였다(Supplementary Table 2).

결과 변수

본 연구에서 상대적 임상적 유용성 비교를 위해 평가한 결과변수는 EASI 75 달성률이다. EASI 수치가 치료 전에 비해 치료 후 75% 감소한 환자의 비율을 의미하는 EASI 75는 아토피피부염 임상 시험에서 치료 효과의 일차 지표로 흔히 사용된다. 선행연구에서는 중등도-중증 아토피피부염과 관련된 환자의 질병 부담 중 여러 요소를 EASI 75 달성률을 통해 반영할 수 있음을 보고한 바 있다.¹²⁾ Harmonizing Outcome Measures in Eczema (HOME) 위원회에서는 EASI의 유효성, 응답성, 내적 통일성, 관찰자 간 신뢰성을 근거로, 아토피피부염의 모든 임상시험에서 EASI 수치를 결과 지표로 삼을 것을 권고하였다.¹³⁾ 또한 두필루맵의 임상시험에서 주요 결과지표로 EASI 75 달성률을 측정하였으며,¹¹⁾ 두필루맵에 적용되는 급여기준에서도 ‘동 약제를 14주간 투여 후 16주째 평가하여 EASI가 75% 이상 감소한 경우 추가 6개월 투여를 인정함’으로 명시하고 있다.¹⁴⁾ 더불어, 대한아토피피부염학회에서 제시한 중등증의 아토피 피부염 환자의 정의, 환자 상태 평가를 위한 권고안에서 EASI 수치를 아토피피부염 중증도의 객관적인 평가 및 모니터링을 위한 적합한 지표임에 97.3%가 동의하였다.¹⁵⁾ 이에 본 연구에서는 성인 중등도-중증 아토피 피부염 환자에서 EASI 75 달성률을 본 연구의 임상적 유용성을 평가하기 위한 주요 치료 효과 평가 변수로 선정하였다. 두필루맵과 트랄로키누맵의 효과 차이는 두 약제의 임상시험 결과인 EASI 75 달성률의 risk difference (위험 차, RD)로 산출하였다. RD는 시험군과 대조군 간의 사건 발생 위험(risk)의 산술적 절대값 차이로, 개별환자에 대한 치료 관련 결정을 내릴 때에 유용하게 사용된다. 또한 RD는 치료법의 장점과 단점의 관계를 비교 분석하는 상황에 유리하므로, 비열등성 임상에서 변수 산출 방식에 활용된다.¹⁶⁾

연구방법 (Statistical methods)-MAIC

MAIC은 두 약제의 직접 비교 임상 연구인 head-to-head 임상 연구가 부재한 상황에서 한 약제의 임상연구에서는 IPD를, 다른 약제의 임상 연구에서는 요약 자료를 활용할 수 있을 때 사용되는 가장 견고한 연구 방법으로 여겨진다.¹⁷⁾ MAIC 이란, 일종의 성향점수 방법(propensity score methods)를 적용하여, IPD가 있는 신제품군의 환자들을 재조정(reweight)하여 요약 자료가 있는 임상연구에 있는 환자들의 공변량 분포와 일

치시키는 것이다. 즉 IPD를 사용할 수 있는 모집단의 기저 특성을 가중치를 이용하여 IPD를 사용할 수 없는 모집단과 매칭하는 것이다.⁹⁾ MAIC에서 적용되는 성향점수 추정 방식은, IPD가 존재하는 임상시험에 포함된 환자들이 요약자료(aggregate data)만 존재하는 임상시험에 포함될 확률을 효과추정 시 가중치로 반영하여 값을 추정한다. 이후 역확률 가중치 추정 (Inverse Probability Weighting Estimator)으로, 개별 환자 또는 환자군의 성향점수의 역수를 가중치로 부여함으로써 IPD가 있는 모집단의 대상자 중 요약자료만 있는 임상시험의 평균 환자 특성과 유사한 경우 높은 확률을 갖게 되고, 결국 두 임상시험의 환자 특성의 분포가 비슷하게 조정되게 되는 것이다.^{18,19)} MAIC을 통해 IPD를 가진 임상 연구의 기저 특성을 요약 자료를 가진 임상 연구의 기저 특성과 동일하게 맞추어 연구 간 불균형(between-trial imbalance)을 보정할 수 있고, 효과 추정 방법에 따른 민감함을 줄일 수 있으며, 연구 결과값의 정의 간 차이를 해결하여, 상대적 임상적 유용성을 비교할 수 있다.²⁰⁾

ECZTRA-7 임상 연구의 개별 환자 자료는, 기저 IGA (investigator’s global assessment) (3/4) 및 이전 사이클로스포린 A 사용 여부 (예/아니오)에 따라 층화 (stratified) 되었다. 가중치 (weights, w)는 Signorovitch *et al.*¹⁸⁾에 근거하여 계산되었다. 효과 표본 크기 (Effective Sample Size, ESS)는 각 군마다 $ESS = (\sum w)^2 / \sum (w^2)$ 의 식으로 계산되었다. 조정된 가중치 (scaled-w)는 $w * ESS$ 로 계산되었다. 본 MAIC의 ESS는 Table 1과 같다.

가설 설정

본 연구에서는 EASI 75 달성률 비교평가에 있어 두필루맵 대비 트랄로키누맵의 비열등성을 성인 중등도-중증 아토피피부염 환자를 대상으로 입증하고자 다음과 같이 귀무가설 (H_0)과 대립가설 (H_1)을 설정하였다. 가설설정은 비열등성 연구 디자인의 적합한 사용에 관한 지침²¹⁾을 참고하였다. 이 지침에 따르면, 사전에 미리 지정한 비열등성 허용한계와 비교하고자 하는 두 약제에 대한 양측 신뢰구간의 하한을 비교하여 가설에 대한 통계 검정을 하며 상한이 비열등성 허용한계 (Margin, 이하 M) 미만인 경우 두필루맵 대비 트랄로키누맵의 비열등성이 성립 된다.²¹⁾

$$H_0 = \text{트랄로키누맵의 효과} - \text{두필루맵의 효과} \geq \text{비열등성 허}$$

Table 1. Effective Sample Size of each analysis

Arm	Actual population size*	Effective Sample Size (ESS)	Proportion (%)
Tralokinumab + TCS (base-case analysis)	137	116	84.7
Tralokinumab + TCS (sensitivity analysis)	137	124	90.5

TCS, Topical Corticosteroid

*: For the MAIC analysis, only patients treated with tralokinumab who had complete information for all the matching variables were included.

용한계 (M) (트랄로키누맙은 M 이상으로 두필루맙보다 열등하다.)

$H_1 = \text{트랄로키누맙의 효과} - \text{두필루맙의 효과} < \text{비열등성 허용한계 (M)}$ (트랄로키누맙은 M 미만으로 두필루맙보다 비열등하다.)

본 연구 결과에 대한 비열등성을 평가하기 위한 허용한계는 선행연구 중 Reich *et al.*²²⁾의 값을 참조하였다. Reich *et al.*²²⁾ 연구는 중등증-중증 아토피피부염 환자에 대한 무작위, 이중 맹검, 3상 연구로서, 아브로시티닙과 두필루맙의 3상 임상시험 연구로 EASI 90 달성률을 치료효과로서 평가하였고, 비열등성 허용한계는 -10%로 제시하였다. 매칭 전 ECZTRA-7 연구와 CAFÉ 연구의 비교 시, 연속형 변수의 P값은 t-test로, 범주형 변수의 P값은 chi-squared test로 구하였다.

결 과

본 MAIC에 포함된 ECZTRA-7, CAFÉ 임상 연구에서 16주 차에 EASI 75 이상 달성 환자는 각각 시험군 기준 64.2, 62.6%이다. 그 외 각 연구의 특성을 Table 2과 같이 정리하였다.

본 연구에서 두필루맙군과 트랄로키누맙군의 연구 참여대상자들에 대한 매칭 (Matching)은 연령, 아토피피부염 유병기간, 성별, 인종, BMI (Body Mass Index), DLQI (Dermatology Life Quality Index), EASI, IGA, SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)의 9가지 변수에 대해 이루어졌다. 매칭 수행 전후의 기저 특성별 환자 수는 Table 3와 같다.

두필루맙 대비 트랄로키누맙의 EASI 75 RD 값은 4.7%으로

트랄로키누맙의 EASI 75 달성률이 더 높았음을 알 수 있었고, 이때 95% 신뢰구간은 [-7.9%-17.3%]로 나타났다. 비열등성을 확인하기 위해, 앞서 미리 정의한 비열등성 허용한계 -10%를 적용하였을 때, 두필루맙 대비 트랄로키누맙의 EASI 75 달성률의 RD 하한값이 -10% 이내이므로, 트랄로키누맙의 EASI 75 달성률은 두필루맙의 EASI 75 달성률 대비 비열등한 것으로 나타났다. 통계적인 유의성을 판단하는 목적으로 P 값을 구하기 위하여 Z score를 산출하였고, Z값이 2.2834 이므로, 1-sided P 값을 계산하면, 0.011이다. 따라서 귀무가설을 기각하고, 대립가설을 채택하여, 트랄로키누맙 치료로 인한 EASI 75 달성률은 두필루맙 치료로 인한 EASI 75 달성률 대비 비열등한 것으로 나타났다(Fig. 1).

매칭된 변수들의 효과에 대해 평가하기 위해, 민감도 분석을 수행하였다. 기본 분석에서 설정했던 9가지 변수 중에서, 두 임상 연구 간 차이가 많이 보였던 DLQI와 아토피피부염 유병기간을 제외하였고, 또한 EASI와 상관관계가 높은 IGA²³⁾를 제외하여, 나머지 6가지 변수에 대해 민감도 분석을 수행하였다. 6가지 변수로 민감도 분석을 수행한 결과, 두필루맙 대비 트랄로키누맙의 EASI 75 달성률의 RD 값은 4.1%으로 트랄로키누맙의 EASI 75가 더 높게 나왔고, 이때 95% 신뢰구간은 [-8.4%-16.6%]로 나타났다. 비열등성을 확인하기 위해, 앞서 미리 정의한 비열등성 허용한계 -10%를 적용하였을 때, 두필루맙 대비 트랄로키누맙의 EASI 75 RD 값의 하한값이 -10% 이내이므로, 트랄로키누맙의 EASI 75는 두필루맙 대비 비열등한 것으로 나타났다(Fig 2). 이때 1-sided P 값은 0.013으로 나타났으므로, 통계적으로 유의하였다.

Table 2. Efficacy outcomes of ECZTRA-7 and CAFÉ

	ECZTRA-7		CAFÉ	
	Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS (n=138)	Placebo+TCS (n=137)	Dupilumab 300 mg Q2W +TCS (n=107)	Placebo+TCS (n=108)
Primary efficacy outcome				
EASI 75 at week 16 (% (n/N))	64.2% (88.6/138)	50.5% (69.2/137)	62.6% (67/107)	29.6% (32/108)
Secondary efficacy outcome				
Weekly average of worst daily P-NRS reduction of ≥ 4 at week 16 (% (n/N))	45.5% (61/134)	35.6% (48/135)	45.7% (43/94)	14.3% (13/91)
SCORAD score change at week 16 (\pm SE)	-42.7 (\pm 1.6)	-34.1 (\pm 1.6)	-62.4 (\pm 2.48)	-29.5 (\pm 2.55)
DLQI score change at week 16 (\pm SE)	n=137; -11.2 (\pm 0.4)	n=134; -9.6 (\pm 0.4)	-9.5 (\pm 0.46)	-4.5 (\pm 0.49)
EASI 50 at week 16 (%(n/N))	80.0% (110.4/138)	69.5% (95.3/137)	85.0% (91/107)	43.5% (47/108)
EASI 90 at week 16 (%(n/N))	41.1% (56.7/138)	29.3% (40.2/137)	45.8% (49/107)	12.0% (13/108)

TCS, Topical Corticosteroid; EASI, Eczema Area and Severity Index; P-NRS, Pruritus-Numerical Rating Scale; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis; DLQI, Disease-Specific Quality of Life measure; SE, Standard Error

Table 3. Baseline characteristics before and after matching

Baseline characteristics	Before matching		P-value*	After matching	
	ECZTRA-7 (n=137)	CAFÉ (n=107)		ECZTRA-7 (tralokinumab weighted)	CAFÉ
Age (mean, years)	36.9	37.5	0.73	37.5	37.5
Duration of AD (mean, years)	27.0	29.6	0.18	29.6	29.6
Sex (male %)	58.4	60.8	0.79	60.8	60.8
Race (white %)	97.8	97.2	1.00	97.2	97.2
BMI (mean)	25.1	24.7	0.43	24.7	24.7
DLQI (mean)	15.9	14.5	0.14	14.5	14.5
EASI (mean)	32.2	33.3	0.41	33.3	33.3
IGA (mean)	3.50	3.50	0.95	3.50	3.50
SCORAD (mean)	70.0	68.6	0.35	68.6	68.6

AD, Atopic Dermatitis; BMI, Body Mass Index; DLQI, Disease-Specific Quality of Life measure; EASI, Eczema Area and Severity Index; IGA, Investigator Global Assessment; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis

*: t-test for continuous variables and chi-squared test for categorical variables

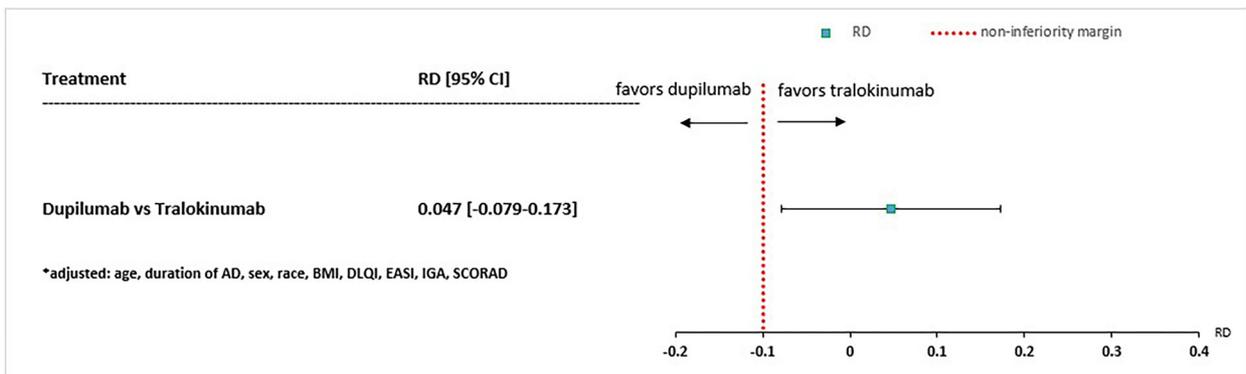


Fig. 1. Base case analysis results

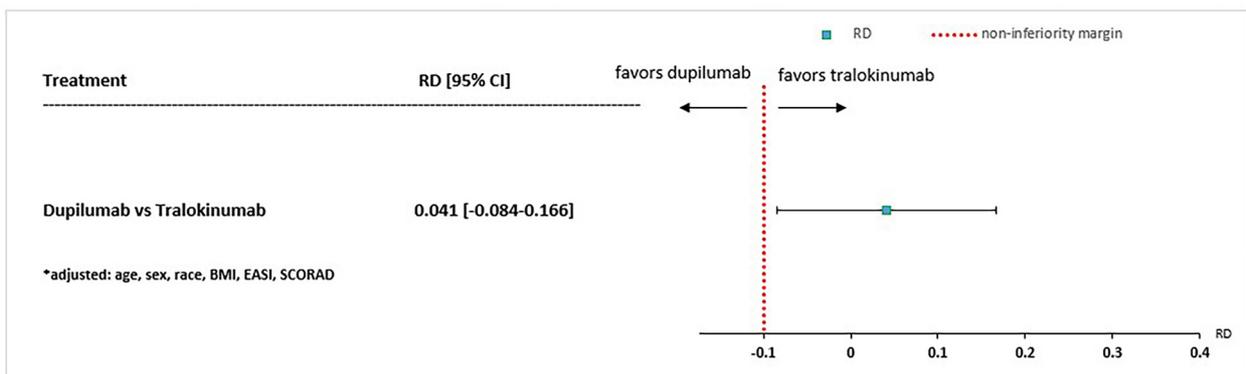


Fig. 2. Sensitivity analysis results

고찰

본 연구는 중등도 또는 중증 아토피피부염 성인 환자의 치료에 대한 트랄로키누맙과 비교 대상으로 선정한 두필루맙의

임상적 유용성을 비교하고자 수행되었다. 트랄로키누맙과 두필루맙을 직접적으로 비교한 head-to-head 임상 연구가 없었기 때문에, 중등도 또는 중증 아토피피부염 성인 환자에 대해, 각각의 임상 연구의 결과를 간접 비교 방식으로 비교함으로써

두 약제의 상대적 임상적 유용성을 평가하였다. 특히 트랄로키누맙 임상 연구인 ECZTRA-7의 IPD에 가중치를 주어 조정함으로써 두필루맙 임상 연구에서 확인된 기저 특성을 매칭하고, 연구 간 불균형을 보정하여 두 약제의 임상적 효과를 확인할 수 있었다. 본 연구에서는 기본 분석과 민감도 분석 모두에서 트랄로키누맙이 두필루맙 대비 통계적으로 비열등한 것을 확인하였다. 특히, 트랄로키누맙의 임상적 자료들의 합성을 통해 새로운 자료를 보고하는 선행연구들을 참고해 보면 트랄로키누맙의 임상적인 가치에 대해서 본 연구의 결과가 그 방향성이 다르지 않음을 알 수 있다.^{24,25)} 두필루맙, 트랄로키누맙 등을 포함하여 네트워크 메타분석을 시행한 선행 연구에 따르면, 두필루맙과 트랄로키누맙의 IGA 점수를 비교했을 때, 두필루맙에 비해 트랄로키누맙의 IGA 0 또는 1 달성 OR (Odds Ratio)값이 낮지만, 통계적으로 유의미하지 않은 것으로 나타났다 (OR=0.59, 95% CI: 0.16-2.37).²⁵⁾ 또한 IL-13 억제제인 트랄로키누맙과 레브리키주맙의 효과를 확인한 메타분석 연구에서는 IL-13 억제제는 위약 치료군에 비해 우수한 안전성과 치료효과를 가지고 있음을 설명하고 있다.⁶⁾ 중증 중등도 또는 중증의 아토피피부염 환자의 치료제를 대상으로 메타분석을 시행한 또 다른 선행연구에서는 두필루맙, 트랄로키누맙 등 모두 수용가능한 효과 프로파일을 가지고 있으며 EASI 개선을 보고하였다.²⁴⁾ ECZTRA-7 연구와, CAFÉ 연구 결과를 비교했을 때, ECZTRA-7 연구에서 대조군의 EASI 75 달성 비율이 높은 것으로 나타났다. 이는, 실제 국소 병용 요법 사용 방법이 두 연구간 일부 차이를 보이기 때문으로, CAFÉ에서는 중등도 역가(medium potency)의 TCS를 반응에 따라 매일/1주에 2번 사용한다에 비하여 ECZTRA-7에서는 모든 유형(potent/mid-strength)의 TCS를 필요한 만큼 제공하고 사용할 수 있도록 한 바 있다. 또한 CAFÉ 연구에서는 TCS를 무작위 배정 전 2주간 run-in 기간에 도포하였으며 ECZTRA-7 연구에서는 별도의 run-in 기간을 두지 않았다.

한편 부작용 측면을 포함했던 네트워크 메타분석 선행 연구에서, 트랄로키누맙 단독 요법은 위약에 비해 최소 1번의 부작용을 경험할 OR 값이 0.88 (95% CI: 0.66-1.19)로, 포함된 다른 모든 약제에 비해 가장 낮게 나타났다(두필루맙 단독 요법 OR: 1.00, 95% CI: 0.74-1.35). 또한 같은 연구에서 위약과 비교했을 때, 심각한 부작용이 발생할 OR 값은 트랄로키누맙과 TCS 병용요법의 경우 0.26 (95% CI: 0.06-1.17), 두필루맙과 TCS 병용요법의 경우 0.71 (95% CI: 0.28-1.83)으로 각각 나타났다.²⁶⁾ 즉, 부작용 측면에서도 트랄로키누맙과 두필루맙을 직접적으로 비교하지는 않았지만, 두 약제의 부작용이 발생한 OR 값을 볼때 비슷한 수준임을 유추할 수 있다. 선행 네트워크 메타 분석 연구에서는 두필루맙, 트랄로키누맙 등을 포함하여 부작용과 부작용으로 인한 연구 중단에 대해 분석한 결과가 신용 구간이 넓고, 확실성에 대한 증거가 낮으므로 특정

약제의 우월성에 대한 결론을 내리기 어렵다고 판단한 바 있다.²⁷⁾ 이렇듯 트랄로키누맙에 대한 여러 임상 연구 결과 및 이차적으로 자료를 합성한 연구 결과들을 종합적으로 검토하였을 때 영국 NICE (National Institute for Health and Care Excellence)는 중등도 또는 중증의 아토피피부염 환자 중 1종 이상의 전신 면역억제제에 반응이 없는 환자의 치료 옵션으로 트랄로키누맙을 권고한 바 있다.²⁸⁾

본 연구의 강점은 다음과 같다. 첫째, 우리나라의 허가사항 및 급여 기준을 고려하였을 때, 트랄로키누맙과 임상적으로 동등한 치료적 위치의 비교 약제인 두필루맙을, head-to-head 연구가 없는 상황에서 MAIC 방법을 사용하여 최대한 편향을 줄인 결과를 도출한 첫번째 연구라는 점에 그 의의가 있다. 둘째, 출판된 논문의 요약 자료를 직접적으로 비교하는 단순 간접 비교(Indirect Treatment Comparison, ITC)를 통해 도출된 결론은, 각 연구의 결과 측정 정의, 연구 설계, 평가 시간 및 연구 모집단의 환자 특성의 차이로 인해 편향되기 쉽다.²⁹⁾ 따라서 본 연구에서는 트랄로키누맙의 임상 연구로부터 IPD 자료를 통해 환자 모집단 편향을 완화하고, ITC보다 더 균형잡힌 결과를 도출할 수 있었다. 특히, 두필루맙 임상 시험과 같은 16 주까지의 EASI 75 관찰 결과를 분석에 사용할 수 있어, 잠재적 편향을 줄일 수 있었다. 셋째, 두 임상연구의 보정 변수의 개수를 조정하면서 민감도 분석을 한 결과 역시 기본분석 결과와 방향성이 일치함을 보였기에, 본 분석의 결과가 견고함을 확인할 수 있었다.

한편, 본 연구에는 다음과 같은 한계가 있다. MAIC 방법론에서는 효과에 영향을 줄 수 있는 모든 변수(effect modifier)를 식별하고, 조정하는 것이 중요하나,¹⁸⁾ 모형에 포함되는 변수가 많을 수록 유효 표본의 크기가 작아지므로, 본 연구에서는 결과에 사소한 영향을 미치는 다른 변수는 포함하지 않으므로써 모형의 유효 표본 크기를 줄이지 않고자 하였다. MAIC 연구의 신뢰성은, 자료의 한계와 환자 모집단의 비교가능성에 달려 있다.²⁹⁾ 이상적으로는 분석에 포함된 모든 임상 연구에서 IPD를 사용할 수 있을 때 MAIC을 수행하는 것이 좋지만, 본 연구에서는 ECZTRA-7에서만 IPD를 사용할 수 있었고, CAFÉ 임상에서는 IPD 획득이 불가능했기 때문에, 본 연구의 MAIC은 CAFÉ 임상 연구에서 논문으로 편찬된 요약 자료에 맞추어 ECZTRA-7 임상 연구의 모집단에 가중치를 부여하여 보정 후 수행하였다. 또한 보정으로 해결될 수 없는 근본적인 각 연구 간의 차이로, TCS 표준화 기간 유무, 적용된 TCS 종류 및 제공 방식의 차이 등이 있으므로, 잠재적인 편향의 가능성이 있을 수 있다. 본 연구에서는 모든 수준의 예측 인자에 대한 절대적인 치료 효과가 일정하며, 공변량 조정 후 모든 예측 인자에 대한 균형이 달성되었다는 강력한 수준의 가정이 전제되어 있다는 점도 한계점 중 하나이다.²⁰⁾ 이러한 제한점들은 본 연구의 분석 방법인 MAIC이 가지고 있는 일반적인 한계점인

라고도 할 수 있다.¹⁸⁾ 또한 비열등성 허용 한계 -10%가 본 연구에서 치료 효과 지표로 사용된 EASI 75가 아닌, EASI 90을 치료 효과 지표로 사용한 값²²⁾에서 참조하였다는 점 역시 본 연구의 한계라 할 수 있다.

결론

본 MAIC 연구는 트랄로키누맙과 두필루맙의 임상적 유용성을 비교함으로써, 트랄로키누맙이 두필루맙에 비해 비열등하며, 동등한 치료적 위치에서 활용될 수 있는 약제임을 증명하였고 이러한 결과는 국내 아토피피부염 환자들의 적절한 치료 및 관리에 있어 근간이 되는 자료가 될 것이다. 향후 두 약제를 포함하여 임상 효과를 관찰하는 비교 관찰 연구를 통해 본 연구의 결과의 타당성을 확인할 필요가 있다.

이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

References

- Kim H. Guidelines of Atopic dermatitis and new key player drug. Korea Pharmaceutical Information Center. 2022; Pharm review. Available from: health.kr/Menu.PharmReview/View.asp?PharmReview_IDX=8334. Accessed June 25, 2023.
- Ceci RLF, Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. Expert Consult Premium Edition--Enhanced Online Features and Print, Single Volume, 24: Goldman's Cecil Medicine (Vol. 1). Elsevier Health Sciences Expert Consult Premium Edition--Enhanced Online Features and Print, Single Volume, 24: Goldman's Cecil Medicine (Vol. 1), Elsevier Health Sciences, 24th ed. Philadelphia. 2012:2209-11.
- HIRA. Healthcare big data system Available from: <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap3thDsInfo.do>. Accessed May 17, 2023.
- Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, *et al.* European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I-systemic therapy. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2022; 36(9):1409-31.
- Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. Allergy. 2020;75(1):54-62.
- Zhang Y, Jing D, Cheng J, *et al.* The efficacy and safety of IL-13 inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. Front Immunol. 2022;13:923362.
- HIRA. Reimbursement criteria-Upadacitinib. Available from: <https://www.hira.or.kr/rc/insu/insuadtctr/InsuAdtCrtrPopup.do?mtgHmeDd=20230401&sno=3&mtgMtrRegSno=0005>. Accessed June 22, 2023.
- MFDS. Rinvoq approval. Available from: <https://nedrug.mfds.go.kr/pbp/CCBBB01/getItemDetailCache?cacheSeq=202004222aupdateTs2023-01-05%2013:31:24.409629b>. Accessed July 01, 2023.
- HIRA. Guidelines for Evaluating the Economics of Drugs. 2021.
- Gutermuth J, Pink AE, Worm M *et al.* Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of ciclosporin A: A placebo-controlled, randomized, phase III clinical trial (ECZTRA 7). British Journal of Dermatology. 2022;186(3):440-52.
- de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, *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 III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). British Journal of Dermatology. 2018;178(5):1083-101.
- Kimball AB, Yves P, Stephen T, *et al.* Interpretation of EASI-75 from a patient perspective—a post hoc analysis from a phase 2b trial of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. JAAD. 2017;76(6 Suppl 1):416..
- Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, *et al.* The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. J Allergy Clin Immunol. 2014; 134(4):800-7.
- HIRA. Reimbursement criteria - Dupilumab. Available from: <https://www.hira.or.kr/rc/insu/insuadtctr/InsuAdtCrtrPopup.do?mtgHmeDd=20230501&sno=3&mtgMtrRegSno=0004>. Accessed July 01, 2023.
- Kim JE, Shin MK, Park GH, *et al.* Consensus Korean Diagnostic Guidelines to Define Severity Classification and Treatment Refractoriness for Atopic Dermatitis: Objective and Subjective Assessment of Severity. Annals of dermatology. 2019;31(6):654-61.
- Wangge G, Rose KC, De Boer A, *et al.* The challenges of determining noninferiority margins: a case study of noninferiority randomized controlled trials of novel oral anticoagulants. CMAJ. 2013;185(3):222-7.
- Halmos B, Burke T, Kalyvas C, *et al.* A matching-adjusted indirect comparison of pembrolizumab+ chemotherapy vs. nivolumab+ ipilimumab as first-line therapies in patients with PD-L1 TPS≥1% metastatic NSCLC. Cancers. 2020;12(12):3648.
- Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, *et al.* Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. Pharmacoeconomics. 2010;28(10):935-45.
- Jackson D, Rhodes K, Ouwens M. Alternative weighting schemes when performing matching-adjusted indirect comparisons. Res Synth Methods. 2021;12(3):333-46.
- Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, *et al.* Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. Value Health. 2012;Sep-Oct(15(6)):940-7.
- FDA. Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness Guidance for Industry 2016. Available from <https://www.fda.gov/media/78504/download> Accessed July 01, 2023.
- Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, *et al.* Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, multicentre phase 3 trial. Lancet. 2022;Jul 23(400(10348)):273-82.
- CADTH. Clinical review report-Dupilumab.CADTTH Common Drug Review, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Ottawa. 2018 Jul.
- Sedeh FB, Henning MA, Jemec GB, *et al.* Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies and Janus Kinase Inhibitors in Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Acta Derm Venereol. 2022;102:adv00764.
- Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrback K, *et al.* Comparative efficacy

- and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021;35(9):1797-810.
26. Pereyra-Rodriguez, JJ, Alcantara-Luna S, Domínguez-Cruz JS, *et al*. Short-term effectiveness and safety of biologics and small molecule drugs for moderate to severe atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Life*. 2021;11(9):927.
 27. Paolino A, Alexander H, Broderick C, *et al*. Non-biologic systemic treatments for atopic dermatitis: Current state of the art and future directions. *Clinical & Experimental Allergy*. 2023; 53(5):495-510.
 28. NICE. Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis. 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta814>. Accessed July 01, 2023.
 29. Paik PK, Pfeiffer, BM, Vioix H, *et al*. Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Tepotinib with Other MET Inhibitors for the Treatment of Advanced NSCLC with MET Exon 14 Skipping Mutations. *Adv Ther* 2022;39:3159-79.