약제 요양급여의 적정성 평가결과

faricimab 28.8mg/0.24mL

(바비스모주(파리시맙), ㈜한국로슈)

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1병(0.24mL) 중 faricimab 28.8mg

☐ **효능 · 효과**

- 신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료
  당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2023년 제7차 약제급여평가위원회: 2023년 7월 6일

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2023년 5월 19일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자 의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

▢ 평가금액 이하 수용 시 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성의 치료, 당뇨병성 황반부종으로 인한 시력 손상의 치료”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 효과가 유사하나 투약비용이 고가로 이에 상응하는 비용 효과성이 불분명하여 비급여함.

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액([redacted]원/병) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가 환산금액의 100%) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상 절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성의 치료, 당뇨병성 황반부종으로 인한 시력 손상의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 해당질환에 허가받은 aflibercept, ranibizumab, brolucizumab 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상 여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성의 치료, 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료”에 허가받은 약제로, Ang-2 및 VEGF-A에 작용하는 이중 특이성 항체임.

- 신청품은 교과서[1] 및 임상진료지침[2][3]에서 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성의 치료와 당뇨병성 황반부종에 의한 시력 손상의 치료에 사용할 수 있는 VEGF 억제제로 언급되고 있음.

- [TENAYA and LUCERNE; nAMD환자, 활성약 대조 3상][4] 50세 이상의 치료경험이 없는 연령관련 황반변성에 의한 맥락막 신생혈관 환자(n=1,329)[5]를 대상으로 신청품군과 aflibercept군으로 무작위배정[6]한 이중눈가림, 다기관, 비열등성 검증시험인 TENAYA(n=671)와 LUCERNE(n=658) 연구[7] 결과,

  ▪ 1차 평가지표[8]인 ETDRS[9]로 측정한 40주, 44주, 48주차 평균 최대교정시력(Best

Corrected Visual Acuity, BCVA)변화에서, 신청품군과 aflibercept군의 차이는 두 연구 모두 비열등성 마진인 4글자 이내로 비열등함을 입증함.

- 2차 평가지표[10]인 '48주차 신청품 투여군에서 치료 간격별 환자의 비율'을 평가한 결과, 약 80%의 환자가 12주 또는 16주 투여 간격으로 투여하였음. 각 군에서 ETDRS 10글자, 15글자 이상 개선된 환자의 비율은 유사하였고, 95% 이상의 신청품 투여환자는 ETDRS 15글자 이상의 시력 손실이 없었음.
- 구조적 평가 지표[11]로 황반중심부 두께 변화, 맥락막 신생혈관 병변 크기, 누출의 변화는 신청품군과 대조군이 유사하였음.
- 안전성 평가 결과, 안구 관련 부작용 발생은 신청품군과 대조군간 유사하였고, 신청품 투여군에서의 안구 내 염증 비율은 TENAYA 연구 5명(2%), LUCERNE 연구 8명(2%)으로 보고됨. 안구 부작용 발생률은 TENAYA 연구에서 신청품군 36.3%(121명), 대조군 38.1%(128명)이었고, LUCERNE 연구에서 신청품군 40.2%(133명), 대조군 36.2%(118명)이었음.

- [YOSEMITE and RHINE; DME환자, 활성약 대조 3상][12] 18세 이상의 당뇨병성 황반부종 환자(n=1,891)[13]를 대상으로 신청품군과 aflibercept군으로 무작위배정[14]한 이중눈가림, 다기관, 비열등성 검증시험인 YOSEMITE 연구(n=940) 및 RHINE 연구(n=951)[15]의 1년차 결과에서,
  - 1차 평가지표[16]인 ETDRS로 측정한 48주, 52주, 56주차 평균 최대교정시력(Best Corrected Visual Acuity, BCVA)변화에서, 신청품군과 aflibercept군의 차이는 두 연구 모두에서 비열등성 마진인 4글자 이내로 비열등함을 입증함.
  - 2차 평가지표[17]인 '52주차 신청품-PTI군에서 치료 간격별 환자 비율'을 평가한 결과, 70% 이상의 환자가 12주 이상의 투여 간격으로 치료를 받았음. 기저치 대비 황반 중심부의 두께는 신청품 투여군(Q8W군, PTI군)에서 대조군에 비해서 더 많이 감소한 것으로 보고되었고, 프로토콜에서 정의된 당뇨병성 황반부종이 소실된 환자(CST<325㎛)와 망막내액이 소실된 환자의 비율은 신청품군에서 더 높았음.
  - 안전성 평가 결과, 신청품 투여군과 aflibercept 투여군은 유사한 안전성 profile을 나타냄. 신청품-PTI군에서 2건의 심각한 포도막염이, 신청품-Q8W에서 1건의 심각한 유리체염이 보고되었음.

- 관련학회[18]에서 신청품은 임상연구에서 질병 활성에 따라 주사간격을 최대 16주 간격으로 조절한 환자군에서도 기존 치료제와 동등한 시력 개선 효과와 중심망막두께 감소 효과를 보였음. 따라서 신청품 사용 시 병원 방문 및 주사 횟수 감소를 통한 의료비용 절감을 기대할 수 있다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 가이드라인, 급여기준 등을 고려하여 대체약제를 선정함.

- (신생혈관성 연령관련 황반변성) aflibercept, ranibizumab, brolucizumab[19]
- (당뇨병성 황반부종으로 인한 시력 손상의 치료) aflibercept, ranibizumab

- 신청품의 1회 소요비용은 [redacted]원으로 대체약제 가중 1회 소요비용인 [redacted]원 대비 고가임.
  - 대체약제 가중평균가로 환산한 신청품의 단위비용 및 약가협상생략 기준금액[20]은 [redacted]원/병임.

○ 재정 영향

1) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량[21]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[22]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 증가할 것으로 예상됨[23].

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준

- 제약사 제출 예상사용량[24]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[25]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음.

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여횟수, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 6개국(미국, 영국, 일본, 독일, 이탈리아, 스위스)의 약가집에 수재되어 있음.

References

1) Ryan's Retina, 7e. 2022. Chapter 68. Pharmacotherapy of Age-Related Macular Degeneration, Chapter 29. Mechanism of Diabetic Macular Edema and Therapeutic Approaches
2) Age-related macular degeneration preferred practice pattern, 2022, American Academy of Ophthalmology
3) Diabetic Retinopathy preferred practice pattern, 2022, American Academy of Ophthalmology
4) Heier's JS, at el. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE) Lancet. 2022 Feb 19;399(10326):729-740

5) 등록기준: FTA 검사상 맥락막 신생혈관(CNV) 병변의 크기가 9 disc 이하이고, 맥락막 신생혈관 영역이 전체 병변의 50% 이상, OCT 검사 상 맥락막신생혈관 삼출물이 확인된 경우, ETDRS로 측정한 BCVA 78-24
6) faricimab 6.0mg 투여군, aflibercept 2.0mg 투여군으로 1:1 무작위배정함.
7) TENAYA: 15개국 (캐나다, 독일, 일본, 영국, 미국 등), LUCERNE: 20개국(호주, 프랑스, 독일, 중국, 한국 등)
8) 1차 평가지표: 40주, 44주, 48주차 BCVA의 변화

표. 1차 평가변수 결과 (ITT군)

Adjusted mean gains in BCVA at primary endpoint visits			
	Faricimab군	Aflibercept군	Treatment difference
TENAYA	5.8 letters (95% CI 4.6 to 7.1)	5.1 letters (95% CI 3.9 to 6.4)	0.7 letters (95% CI -1.1 to 2.5)
LUCERNE	6.6 letters (95% CI 5.3 to 7.8)	6.6 letters (95% CI 5.3 to 7.8)	0.0 letters (95% CI -1.7 to 1.8)

9) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters(ETDRS): 동일한 난이도에 5개의 문자가 14줄로 구성된, 총 70문자가 열거되어 있는 정규화된 차트임. "ETDRS letter score"는 4.0m 거리에서 읽은 문자가 20개 이상인 경우에는 4.0m 거리에서 읽은 문자의 개수에 30을 더하고, 4.0m 거리에서 읽은 문자가 20개 미만인 경우 4.0m에서 정확하게 읽은 문자의 개수에 1.0m 거리에서 읽은 첫 6줄의 문자의 개수를 더하여 산출함. 따라서 ETDRS letter score는 최대 100점임.
10) 2차 평가지표: 신청품 투여군에서 8주 간격, 12주 간격, 16주 간격으로 치료를 진행한 환자의 비율, BCVA 개선(0,5,10,15 ETDRS letters), BCVA 손실(0,5,10,15 ETDRS letters) 등

표. 48주차 신청품군 치료 간격별 환자의 비율

연구	치료 간격		
	Faricimab (Q16W)	Faricimab (Q12W)	Faricimab (Q8W)
TENAYA	144명 (45.7%)	107명 (34.0%)	64명 (20.3%)
LUCERNE	142명 (44.9%)	104명 (32.9%)	70명 (22.2%)

11) 구조적 평가지표: 40주, 44주, 48주차 황반중심부 두께 변화, 48주차 맥락막 신생혈관 병변 크기 및 누출 변화

표. 황반 중심부 두께 변화(CST; central subfield thickness)

Adjusted mean CST change from baseline at primary endpoint visits			
연구	Faricimab군	Aflibercept군	Treatment difference
TENAYA	-136.8㎛ (95%CI -142.6 to -131.0)	-129.4㎛ (95%CI -135.2 to-123.5)	-7.4㎛ (95%CI -15.7 to 0.8)
LUCERNE	-137.1㎛ (95%CI -143.1 to -131.2)	-130.8㎛ (95%CI -136.8 to -124.8)	-6.4㎛ (95%CI -14.8 to 2.1)

12) Charles C Wykoff et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended

dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE) Lancet. 2022 Feb 19;399(10326):741-755

13) 등록기준: 환자 당 단안만 시험대상으로 지정, 양안 모두 시험대상에 해당하는 경우 BCVA이 더 낮은 눈을 시험대상으로 함. 황반중심부 두께 325㎛ 이상, BCVA ETDRS 25-73, 이전에 항 VEGF 치료를 받지 않았거나, 3개월 이내 항 VEGF 치료를 받은 이력이 없는 경우

14) faricimab 6.0mg-Q8W군, faricimab 6.0mg-PTI군, aflibercept 2.0mg 투여군으로 1:1:1 무작위배정함.

15) YOSEMITE 연구: 179 study sites in 16 countries(미국, 오스트리아, 프랑스, 불가리아, 독일, 일본 등), RHINE 연구: 174 study sites in 24 countries(미국, 호주, 캐나다, 브라질, 한국 등)

16) 1차 평가지표: 48주, 52주, 56주차 BCVA의 변화

표. 1차 평가변수 결과 (ITT군)

Adjusted mean gains in BCVA at primary endpoint visits				
구분		Faricimab-Q8W군	Faricimab-PTI군	Aflibercept군
YOSEMITE	BCVA변화	10.7 letters (95% CI 9.4 to 12.0)	11.6 letters (95% CI 10.3 to 12.9)	10.9 letters (95% CI 9.6 to 12.2)
	Treatment difference (vs. aflibercept)	-0.2 (95% CI -2.0 to 1.6)	0.7 (95% CI -1.1 to 2.5)	-
RHINE	BCVA변화	11.8 letters (95% CI 10.6 to 13.0)	10.8 letters (95% CI 9.1 to 11.4)	10.3 letters (95% CI 9.1 to 11.4)
	Treatment difference (vs. aflibercept)	1.5 (95% CI -0.1 to 3.2)	0.5 (95% CI -1.1 to 2.1)	-

17) 2차 평가지표: 신청품-PTI군에서 치료간격별 환자 비율(4주, 8주, 12주, 16주 간격), 중심망막두께(CST) 변화, 프로토콜에서 정의된 당뇨병성 황반부종이 소실된 환자의 비율(중심망막두께가 325㎛ 미만), 망막내액(intraretinal fluid)이 소실된 환자 비율, BCVA가 개선되거나 감소하지 않은 환자의 비율(ETDRS letters 0, 5, 10, 15이상) 등

표. 52주차 신청품-PTI에서 치료 간격별 환자 비율

구분	치료 간격			
	Q16W	Q12W	Q8W	Q4W
YOSEMITE	151명 (53%)	60명 (21%)	64명 (20.3%)	31명 (10.8%)
RHINE	157명 (51%)	62명 (20%)	70명 (22.2%)	41명 (13.3%)

표. 황반 중심부 두께 변화(CST; central subfield thickness)

Adjusted mean CST change from baseline at primary endpoint visits			
연구	Faricimab-Q8W군	Faricimab-PTI군	Aflibercept군
YOSEMITE	-206.6 ㎛ (-214.7 to -198.4)	-196.5 ㎛ (-204.7 to -188.4)	-170.3 ㎛ (-178.5 to -162.2)
RHINE	-195.8 ㎛ (-204.1 to -187.5)	-187.6 ㎛ (-195.8 to -179.5)	-170.1 ㎛ (-178.3 to -161.8)

표. 48주-56주차에서 당뇨병성 황반부종, 망막내액 소실된 환자 비율

소실 비율 (CMH-weighted proportion)		Faricimab-PTI	Faricimab-Q8W	Aflibercept-Q8W
YOSEMITE	CST<325㎛	80-82 %	77-87 %	64-71 %
	망막내액	34-43 %	42-48 %	22-25 %
RHINE	CST<325㎛	83-87 %	85-90 %	71-77 %
	망막내액	33-41 %	39-43 %	23-29 %

18) 대한안과학회([redacted]), 한국망막학회([redacted])

19) brolucizumab의 경우 nAMD에 급여 적용(2021.4.1.)되고 있으며, DME에는 허가추가(2022.8.4.)되어 현재 전액본인부담임.

20) 생물의약품으로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라 대체약제의 가중평균금액의 100% 금액

21) 제약사 제출 예상 사용량 1차년도 [redacted]관, 2차년도 [redacted]관, 3차년도 [redacted]관

22) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 제약사 신청가

23) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.

24) 제약사 제출 예상 사용량 1차년도 [redacted]관, 2차년도 [redacted]관, 3차년도 [redacted]관

25) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 대체약제 가중평균가로 환산한 금액