약제 요양급여의 적정성 평가결과

brolucizumab 27.6mg/0.23mL, 19.8mg/0.165mL (비오뷰주,비오뷰프리필드시린지, 한국노바티스(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1바이알(0.23mL) 중 brolucizumab 27.6mg
- 1프리필드시린지(0.165mL) 중 brolucizumab 19.8mg

☐ **효능 효과 :**

- 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2020년 제11차 약제급여평가위원회: 2020년 11월 12일

- 급여기준소위원회: 2020년 9월 11일

※ 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

□ 최종 결과

○ 제약사가 [redacted]원/병, [redacted]원/관 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2020년 제11차 약제급여평가위원회 평가결과

□ 평가금액 이하 수용시 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성의 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, [redacted]원/관) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액([redacted]) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상 절차를 생략함.

○ 급여기준(안)

구분	세부인정 기준
[439] Brolucizumab 주사제 (비오뷰주 등)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - ○ 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성 가. 투여대상: 연령관련 황반변성(Age-related macular degeneration)에 의한 황반하 맥락막 신생혈관(Subfoveal choroidal neovascularization)을 가진 환자. 다만, 반흔화된 경우나 위축이 심한 경우 등은 투여 대상에서 제외함 나. 투여방법 1) 초기 3회 투여 후에도 치료효과가 보이지 않으면 그 이후 투여는 급여로 인정하지 아니함. 2) Aflibercept 또는 Ranibizumab 주사제에서 동 약제로 교체(투여소견서 첨부)하여 3회 투여 후에도 치료효과가 보이지 않으면 그 이후 투여는 급여로 인정하지 아니함. 3) 5회 투여부터는 교정시력이 0.1이하인 경우 급여로 인정하지 아니함. (단안시의 경우 사례별로 인정) 다. Verteporfin(품명: 비쥬다인)과의 병용투여는 급여로 인정하지 아니함.

※ 급여기준(안)은 급여로 평가된 경우에 한하여 적용되며, 세부사항 고시 행정예고 의견수렴 과정 또는 재결정 신청 등에서 문구가 일부 수정·변경될 수 있음

나. 평가 내용

○ 진료상 필수여부

- 신청품은 “신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성의 치료”에 허가받은약제로, 현재 연령관련 황반변성에 허가받은 aflibercept, ranibizumab 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “신생혈관성 (습성) 연령관련 황반변성의 치료”에 허가받은 VEGF-A 억제제로, 항원과 결합하는 가변부위만을 연결하여 일반 항체보다 분자량이 작은 인간화 단일사슬 항체 가변부위 단편(humanized single-chain variable fragment, scFv)임[1].
  - 신청품은 단일사슬 항체 가변부위 단편으로 항체의 가장 작은 기능적 단위임. Aflibercept의 분자량은 약 97kDa, ranibizumab의 분자량은 약 48kDa이나 신청품의 분자량은 26kDa으로, 신청품은 작은 분자량과 높은 1회 투여량으로 효과적으로 조직에 침투할 수 있을 것으로 기대됨.[2]
  - 신청품은 VEGF 저해제로 VEGF-A의 세 가지 isoform(VEGF110, VEGF121, VEGF165)과 결합하여 VEGF-A가 VEGF R1과 VEGF R2과 결합하는 것을 막아 VEGF 경로의 활성화를 억제하여 내피세포 분화를 억제하고 혈관신생을 줄이며 혈관 투과성을 감소시킴[3].
- 신청품은 교과서[4][5] 및 임상진료지침[6]에서 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성의 치료에 사용할 수 있는 VEGF 억제제로 언급되고 있음.
- **[aflibercept 대조 3상 임상(HAWK 및 HARRIER)]** 50세 이상의 연령관련 황반변성 환자를[7] 대상으로 신청품군과 aflibercept군으로[8] 무작위배정하여 2년간 관찰한 다기관 비열등성 검증 시험인 HAWK와 HARRIER 시험에서[9][10]
  - 두 군 모두 0,4,8주차에 투약 후, 신청품은 질병 활성이 발견되지 않는 경우 12주마다, 활성이 있는 경우 8주마다 투약하였으며, aflibercept는 허가사항에 따라 모두 8주 간격으로 투약함.
  - HAWK 시험에서 1,082명, HARRIER 시험에서 743명이 모집되었으며, 연령, 최대교정시력 등은 신청품군과 대조군간에 유의한 차이가 없었음[11].
  - 1차평가지표인 ETDRS[12]로 측정한 48주차 최대교정시력(Best Corrected Visual Acuity, BCVA)개선에서, 신청품군과 aflibercept군의 개선 차이의 하한값은 두 시험 모두 비열등성 마진인[13] -4 이상으로 비열등함을 입증함. 48주차에 얻어진 시력 개선은 96주차까지 유지됨[14].

시력 단위: ETDRS letters	Brolucizumab 6mg	aflibercept 2mg
HAWK[15]	(n=360)	(n=360)
48주차 최대교정시력 변화, 평균(SE)	**6.6**(0.71)	**6.8**(0.71)
차이(95% CI)	**-0.2**(95% CI -2.1 ~ 1.8)	
non-inferiority p-value	p < 0.001	
96주차 최대교정시력 변화, 평균(SE)	5.9(0.78)	5.3(0.78)
HARRIER	(n=370)	(n=369)
48주차 최대교정시력 변화, 평균(SE)	**6.9**(0.61)	**7.6**(0.61)
차이(95% CI, p-value)	**-0.7**(95% CI -2.4 ~ 1.0)	
non-inferiority p-value	p < 0.001	
96주차 최대교정시력 변화, 평균(SE)	6.1(0.73)	6.6(0.73)

- 신청품 6mg 투약군에서, 12주 간격 투여를 48주차까지 유지한 환자 비율은 HAWK에서 55.6%, HARRIER에서 51.0%로, 92주차까지 유지한 환자 비율은 HAWK에서 45.4%, HARRIER에서 38.6%로 나타남.
- HAWK 시험에서는 최대교정시력의 비열등성이 검증될 경우, 황반중심부 두께 감소 등에 대한 우월성 검증을 시행하는 것으로 계획하였으며, 16주차, 48주차, 96주차에 측정한 황반중심부 두께 감소, 망막삼출물[16] 유무에 대하여 신청품군이 대조군보다 유의하게 개선됨[17].
- 심각한 이상반응은 HAWK 시험에서 신청품군의[18] 3.3%(12/360), aflibercept군의 1.4%(5/360)에서 나타났으며, HARRIER 시험에서는 신청품군 3.5%(13/370), aflibercept군 1.6%(6/369)에서 나타남. 신청품군에서는 안구내 염증과 포도막염이, aflibercept군 에서는 시력저하가 가장 흔하게 나타남[19].
- HAWK 시험에서, 안내염(intraocular inflammation, 홍채염iritis, 포도막염uveitis) 발생률은 신청품군이[20] aflibercept군보다 유의하게 높았으나(4.7% vs 0.6%) HARRIER 시험에선 두 군 모두 1% 이하로 나타남

- **[aflibercept 대조 2상 임상]** 50세 이상의 연령 관련 황반변성으로, 활성 맥락막 신생혈관이 있으며 치료경험이 없는 환자를 대상으로 신청품군(n=44)과 aflibercept군(n=45)으로 무작위배정하여 56주간 관찰한 다기관, 이중맹검, 2상, 비열등성 검증 임상시험에서[21],
  - 초기 12주는 4주 간격의 3회, 이후는 8주 간격으로 3회 투약하였으며, 그 이후는 신청품은 12주 간격, aflibercept는 8주 간격으로 투약하였고, 모집된 두 환자군의 특성은 유사하였음[22].
  - 1차평가지표인 12주차 최대교정시력변화는(ETDRS, letters) 신청품군 5.75, 대조군 6.89로, 0.1의 유의수준에서 변화의 차이의 신뢰구간 하한은 비열등성 마진인 -5 이상으로 비열등성을 입증함(80% CI -4.19 ~ 1.93).
  - 40주차 최대교정시력변화는 신청품군 6.25, 대조군 5.75로, loading dose 투약시의

개선은 8주간격 투약시에도 유지됨.

- 32주차 이후 신청품의 12주간격 투약시, 최대교정시력은 첫 12주차(44주차) 투약까지 유지되었으며(변화 평균 0.8, 중앙값 0) 두 번째 투약시(56주차) 평균 1.3 감소함(중앙값 0).
- 가장 흔한 이상반응은 결막 출혈로 신청품군의 11.4%(5/44), 대조군 15.6%(7/45)에서 나타남.

- 관련 학회[23]에서 신청품은 기존 anti VEGF 치료제와 치료적 위치가 동등한 약제로, 장기간 유지되는 효과 및 망막 삼출물에 대한 우수한 치료 효과를 특장점으로 하며, 투여간격이 길어 순응도를 높여 효과를 유지할 수 있을 것으로 기대되는 약제라는 의견임.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 가이드라인, 급여기준 등을 고려하여 대체약제로 ranibizumab과 aflibercept를 선정함.
- 신청품의 1회 소요비용은 [redacted]원으로 대체약제 가중 1회 소요비용인 [redacted]원 대비 고가임.
  - 대체약제 가중평균가로 환산한 신청품의 단위비용 및 약가협상생략 기준금액[24]은 [redacted]원/병, [redacted]원/관임.

○ 재정 영향

1) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량[25]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은[26] 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 증가할 것으로 예상됨[27].

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준

- 제약사 제출 예상사용량[28]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[29]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.

Reference

1) Ryan's Retina
2) Dugel et al, HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Ophthalmology 2020;127:72-84
3) Mechanism of Action, FDA Prescribing information.
4) Kanski's clinical ophthalmology, 9e, 2020
5) Current Medical Diagnosis & Treatment, 2021
6) Age-related macular degeneration preferred practice pattern, 2019, American Academy of Ophthalmology
7) 영상학적으로 황반 중심부에 1mm 이상의 영향이 확인된 연령관련 망막병증으로 활동성 맥락막 신생혈관이 있으며 치료경험이 없음; 형광안저검사상 맥락막 신생혈관이 전체 영역의 50% 이상; OCT상 IRF and/or SRF가 황반 중심부에 영향을 미침; 최대교정시력 ETDRS 78~23; 황반중심부에 섬유화나 위축 없음 등
8) HAWK study - brolucizumab 3mg : brolucizumab 6mg : aflibercept 2mg 1:1:1; HARRIER study - brolucizumab 6mg : aflibercept 2mg 1:1 로 무작위배정함.
9) Dugel et al., HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Ophthalmology 2020;127:72-84
10) Dugel et al., Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Ophthalmology, 2020, article in press, doi:10.1016/j.ophtha.2020.06.028
11) HAWK, HARRIER 시험 Baseline characteristics

	Brolucizumab 6mg	aflibercept 2mg
HAWK[주1]	(n=360)	(n=360)
연령	평균 76.7세	평균 76.2세
남성 %	43.1%	46.1%
최대교정시력	ETDRS 60.8 letters	ETDRS 60.0 letters
HARRIER	(n=370)	(n=369)
연령	평균 74.8세	평균 75.5세
남성(%)	43.2%	42.5%
최대교정시력	ETDRS 61.5 letters	ETDRS 60.8 letters

주1. HAWK 시험 Brolucizumab 3mg 투약군(현재 미허가 용량) 환자수 358, 평균 연령 76.7, 남성 41.3%, 평균 최대교정시력 61

12) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters, 동일한 난이도의 5개의 문자가 난이도별의 14줄로 총 70문자가 열거되어 있는 정규화된 차트
13) Primary and key secondary end point analyses of BCVA change and noninferiority margins were established in discussion with the US Food and Drug Administration, European Medicines Agency, and Pharmaceutical and Medical Device Agency
14) The mean change in BCVA from baseline at week 48 (primary end point) in brolucizumab-treated eyes was noninferior to that in aflibercept-treated eyes, and these visual gains were maintained to week 96.
15) HAWK 시험 신청품 3mg(미허가용량)군 환자수 358, 48주차 최대교정시력 변화 평균(SE) 6.1(0.69), aflibercept와의 평균 변화 차이(95% CI) -0.6(-2.5 ~ 1.3), non inferiority p-value<0.001, 96주차 최대교정시력 변화 평균(SE) 5.6(0.79)
16) IntraRetinal Fluid and/or SubRetinal Fluid(IRF/SRF)

17)

HAWK	Brolucizumab 6mg (n=360)	aflibercept 2mg (n=360)	p-value
황반중심부 두께 변화, 평균(SE), μm			
16주차	-161.4(6.2)	-133.6(6.2)	<0.001
48주차	-167.4(6.9)	-172.8(6.7)	<0.001
96주차	-174.8(N/A)	-148.7(N/A)	0.0115
망막삼출물(IRF and/or SRF) 존재 환자 비율			
16주차	33.9%	52.2%	<0.001
48주차	31.2%	44.6%	0.001
96주차	24%	37%	0.0001

18) 6mg 투약군

19) brolucizumab 6mg - HAWK, endophthalmitis 0.8%(3/360); HARRIER, uveitis 0.8%(3/360)
aflibercept 2mg - HAWK, visual acuity reduced 0.6%(2/360); HARRIER, no SAE reported more than 1 patient

20) 6mg 투약군

21) Dugel et al, Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial, Ophthalmology, 2017;124:1296-1304

22) mean age(SD) 78.8(9.7) vs 77.3(9.1); median age 80 vs 79; female 63.6% vs 55.6%; baseline BCVA mean letters(SD) 54.1(13.9) vs 55.6(12.3)

23) 대한안과학회([redacted])

24) [redacted]

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

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

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

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

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