# 약제 요양급여의 적정성 평가결과

## benralizumab 30mg/1mL

(파센라프리필드시린지주30밀리그램(벤라리주맙),
한국아스트라제네카(주))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1관 중 benralizumab 30mg/1mL

☐ **효능 · 효과**

- 성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
**2024년 제3차 약제급여평가위원회: 2024년 3월 7일**

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2023년 3월 17일

※ 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

▢ 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 천식 악화 빈도 감소 등 효과의 차이가 있다고 보기 어렵고, 제약사 제시 위험분담안([redacted]) 고려 시 대체약제 대비 소요비용이 저렴하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있음.

- 위험분담 적용 후발 약제로, 대체약제와의 점유율 등을 고려한 협상이 필요함.

## 나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 다음의 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법”에 허가 받은 약제로, 해당 적응증에 대체 가능한 치료법이 급여되고 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 성인에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법으로 허가받은 생물학적 제제임. Interleukin-5(IL-5) 수용체는 호산구 및 호염구의 표면에 특이적으로 발현되어 있으며, 신청품은 인체 IL-5 수용체의 알파 소단위(IL-5Rα)에 높은 친화도 및 특이성으로 결합함[1].
- 신청품은 교과서에서 기존 치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 호산구성 천식 치료의 추가 유지 요법에 사용하는 약제로 언급되며[2][3][4][5][6][7][8][9], 국내외 임상진료지침에서 4단계 치료로 조절되지 않는 중증 천식에서 5단계 추가(add-on) 치료로서 권고됨[10][11][12][13].
- [SIROCCO][14] 중간 또는 고용량 ICS+LABA로 적절하게 조절되지 않고, 12개월 이내에 전신 스테로이드 치료 또는 경구 스테로이드(OCS)의 일시적인 유지용량 증가가 필요한 악화가 두 번 이상 발생한 중증 천식환자(12-75세, n=1,204)를 대상으로 신청품, 위약으로 무작위배정, 다기관, 이중맹검, 3상 임상시험(48주)을 수행한 결과,
  - 1차 평가지표: 혈중 호산구수≥300cells/㎕ 이상에서 연간 악화율은 신청품(Q8W, n=267)이 위약(n=267) 대비 51% 유의하게 감소함(RR 0.49, 95%CI 0.37-0.64, p<0.001).
- [CALIMA][15] 중간 또는 고용량 ICS+LABA±OCS로 적절하게 조절되지 않고, 12개월 이내 2회 이상의 악화 경험이 있는 중증 천식 환자(12-75세, n=1,306)를 대상으로 신청품,

위약으로 무작위배정, 다기관, 이중맹검, 3상 임상시험(56주)을 수행한 결과,

- 1차 평가지표: 혈중 호산구수 300cells/㎕ 이상에서 연간 악화율은 신청품(Q8W, n=239)이 위약(n=248) 대비 28% 유의하게 감소함(RR 0.72, 95%CI 0.54 - 0.95, p=0.0188).

- **[ZONDA]**[16] 고용량 ICS+LABA 및 OCS 치료(6개월 이상)에도 조절되지 않는 중증 호산구성 천식 환자(18-75세, 혈중호산구수≥150cells/㎕, n=220)를 대상으로 신청품, 위약으로 무작위배정, 다기관, 이중맹검, 3상 임상시험을 수행한 결과,
  - 1차 평가지표: 28주째(천식조절이 유지되는 동안) 베이스라인 대비 OCS 용량 감소는 신청품(Q8W, n=73)이 위약군(n=75) 대비 유의하게 크게 나타남.
    - ✓ OCS 용량 감소 중간값: 신청품 75%, 위약군 25% (p<0.001)
    - ✓ OCS 50% 이상 감량: 신청품 66%, 위약군 37% (p<0.001)

- **[간접비교①]**[17] 신청품과 mepolizumab, reslizumab 임상연구에 대해 매칭 조정 간접비교 결과,
  - (mepolizumab과 비교) 위약 대비 천식 악화는 신청품 52%, mepolizumab 49% 감소하였고(RR 0.94, 95%CI 0.78-1.13), 입원/응급실 방문이 필요한 악화는 각각 52% 감소하는(RR 1.00, 95%CI 0.57-1.75) 등 유의한 차이가 없는 것으로 보고됨.
  - (reslizumab과 비교) 연구 환자군간 이질성이 커서 신뢰할만한 결과 도출 위한 sample size를 확보하지 못하였음.

- **[간접비교②]**[18] 신청품과 reslizumab에 대한 네트워크메타분석을 수행한 결과, ACQ(천식조절설문), AQLQ(천식 관련 삶의 질), FEV1(1초간 강제호기량), 천식 악화에서 신청품(Q8W)과 reslizumab간 유의한 차이가 없었음.

- 관련 학회[19]에 따르면 신청품은 중증 호산구성 천식 환자를 대상으로 효과와 안전성이 입증되었으며, 투약주기(8주)가 길고 자가 투여 가능하여 편의성이 있음. 직접 비교 연구가 없으나, 중증 호산구성 천식에 허가받은 mepolizumab, reslizumab, 신청품 간 meta analysis 결과 등 고려 시, 세 약제는 유사한 연간 악화율 감소, FEV1 개선, 천식 조절, 일일 OCS 용량 감소 등의 효과에서 유사한 결과를 보였으므로 유사할 것이라는 의견임.

○ 비용 효과성

- 허가와 급여기준에서 동등한 치료범위에 포함되며, 해당 적응증에 현재 사용되고 있는 동일한 생물학적 제제인 mepolizumab, reslizumab을 대체약제로 선정함.

- 신청품의 8주 소요비용은 표시가 기준 [redacted]원, 실제가 기준 [redacted]원으로 대체약제 8주 소요비용인 [redacted]원 대비 저가임.

- (위험분담제) 신청품은 위험분담을 적용한 약제인 mepolizumab과 치료적 위치가 동등하면서 비용효과적인 후발약제로서, 선발약제인 mepolizumab과 동일한 유형인 [redacted]을 적용하는 것은 적절함.

○ 재정 영향[20]

- 제약사 제출 예상사용량[21]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은[22] 표시가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원, 실제가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이고, 대체약제의 대체로 인해 재정소요금액이 실제가 기준 1차년도 [redacted]원, 3차년도 [redacted]원이 감소할 것으로 예상됨[23].

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7국가 중 7개국 약가집 모두에 수재되어 있음.

## References


1) 파센라프리필드시린지주30밀리그램 식품의약품안전처 허가사항
2) Goldman-Cecil Medicine. 26th edition. (2020)
3) Middleton's Allergy: Principles and Practice. Ninth Edition (2020)
4) Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 6e (2022)
5) Basic & Clinical Pharmacology, 15e. (2021)
6) Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine 7e (2022)
7) Immunotherapies for Allergic Disease (2020)
8) Current Medical Diagnosis & Treatment, 61e. (2022)
9) Textbook of Allergy for the Clinician, Second ed. (2021)
10) 천식 진료지침 5차 개정. 대한결핵및호흡기학회 (2022).
11) 한국천식진료지침, 대한천식알레르기학회 (2021)
12) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023 Global Initiative for Asthma(GINA).
13) British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. 2019.
14) Bleecker ER, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016; 388: 2115 - 27.
15) FitzGerald JM, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016; 388: 2128 - 41.
16) Nair P, et al. Oral Glucocorticoid - Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med. 2017;376:2448-58.
17) Bourdin A, et al. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. Eur Respir J. 2018 Nov 29;52(5):1801393.
18) Casale TB, et al. Reslizumab Compared with Benralizumab in Patients with Eosinophilic Asthma: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Jan;7(1):122-130.e1.
19) 대한결핵및호흡기학회([redacted]), 대한천식알레르기학회([redacted])

20) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
21) 제약사 제출 예상 사용량

| 구분 | 1차년도 | 2차년도 | 3차년도 |
|---|---|---|---|
| 사용량(프리필드시린지) | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

22) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가
23) 재정증감액 = (신청약가-대체약제의 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량