

## 약제 요양급여의 적정성 평가 결과

aflibercept 11.120mg/0.278ml, 6.600mg/0.165ml  
(아일리아주사/프리필드시린지, 바이엘코리아(주))

☐ **제형, 성분함량 :**

- 주사: 1병(0.278ml) 중 aflibercept 11.120mg  
프리필드시린지: 1관(0.165ml) 중 aflibercept 6.600mg

☐ **효능 효과 :**

- 신생혈관성(습성) 연령관련 황반변성의 치료  
중심망막정맥폐쇄성 황반부종의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

**2014년 제1차 약제급여평가위원회 : 2014년 1월 9일**

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2013년 7월 2일

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

## 가. 평가 결과

### □ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성 및 중심망막정맥폐쇄성 황반부종의 치료”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 효과는 비열등하며 모니터링 횟수가 감소되는 장점이 있고, 경제성 평가 결과 비용 효과성이 인정되므로 급여의 적정성이 있음

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “신생혈관성(습성) 연령 관련 황반변성 및 중심망막정맥폐쇄성 황반부종의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 ranibizumab 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 습성 연령관련 황반변성 및 중심망막정맥폐쇄성 황반부종의 치료에 사용하는 VEGF(항혈관내피성장인자) inhibitor 계열의 주사제임
- 교과서 및 가이드라인에서 습성 연령관련 황반변성에 사용되는 약제로 소개되고 있고, 중심망막정맥 폐쇄성 황반부종 관련 가이드라인에는 언급되지 않고 있음<sup>1)2)3)</sup>
- 신생혈관성 연령 관련 황반변성 환자(n=2,419)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, ranibizumab(monthly 투여) 대조 3상 임상시험<sup>4)</sup>을 수행한 결과, 52주째 시력을 유지한 환자 비율<sup>5)</sup>은 aflibercept (1회 투여/2개월) 투여군에서 95.3%로 ranibizumab 투여군(94.4%)과 비열등성을 만족하였고(95% CI, 7% margin 이내), 임상적 동등성도 만족함 (margin 5% 이내)
  - 동일한 환자군을 대상으로 2년 차에 PRN(필요 시 추가 투여, 최소 3개월 이내 1회 투여) 투여 후 96주째 시력을 유지한 환자의 비율은 aflibercept 92.4%, ranibizumab 91.6%로 유사한 비율을 나타냈음

- 기저치 대비 96주 쯤 ETDRS 최대교정시력(BCVA) 변화는 aflibercept 투여군 7.6글자, ranibizumab 7.9글자로 유사하였고, 시력개선 환자의 비율<sup>6)</sup>은 각각 33.4%와 31.6%로 나타났음
- 1가지 이상의 심각한 이상반응 발생을 경험한 환자는 aflibercept군 3.9%(n=24), ranibizumab군 4.4%(n=26)였고, 전체 환자의 10% 이상에서 발생한 안과적 이상반응은 결막출혈, 눈통증, 망막출혈, 시력 저하 등이었음
- 중심망막정맥폐쇄성 황반부종 환자를 대상으로 anti-VEGF(ranibizumab, bevacizumab, aflibercept) 약제 또는 스테로이드(triamcinolone, dexamethasone implant)를 투여한 11편의 RCT를 체계적 문헌고찰<sup>7)</sup> 한 결과, 12개월 이후 aflibercept 2mg 투여군(+16.2글자), bevacizumab 1.25mg 투여군(+16.1글자)에서 시력이 가장 크게 개선되었고, ranibizumab 0.5mg 투여군은 +13.9글자, triamcinolone 1mg 및 4mg 투여군은 시력은 안정화시켰음.
- 중심망막정맥폐쇄성 황반부종 환자(n=187)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, sham 대조 3상 임상시험<sup>8)9)</sup>을 수행한 결과, 기저치 대비 24주째 최대교정시력이 15글자 이상 개선된 환자의 비율은 aflibercept 투여군에서 60.2%로 sham 투여군 22.1% 대비 유의하게 높았음(p<0.0001).
  - 52주째 최대교정시력이 15글자 이상 개선된 환자의 비율은 60.2%로 sham 투여군 32.4% 대비 유의하게 높았음(p<0.0004)
  - 52주 쯤 최대교정시력의 평균 변화는 aflibercept 투여군 16.9글자, sham 투여군 3.8글자였고(p<0.0001), 52주째 중심망막 두께변화에서 aflibercept 투여군은 423.5 $\mu$ m, sham 투여군은 219.3 $\mu$ m 감소하였음(p<0.0001)
  - 1가지 이상의 치료가 필요한 안과적 이상반응을 경험한 환자의 비율은 24주째까지 aflibercept 투여군 54.8%, sham 투여군 64.7%였고, 24~52주째까지는 각각 69.1%와 50.9%에서 나타났음. Sham 투여군 대비 aflibercept 투여군에서 더 흔하게 발생한 이상반응은 안구통증, 안압상승, 각막 출혈 등이었음
- 신청품은 습성 연령관련 황반변성에서 ranibizumab과 동등한 유효성과 안전성을 제공함<sup>10)</sup>

## ○ 비용 효과성

- 습성 연령관련 황반변성 치료에서 동일 계열 약제인 ranibizumab이 권고되고 있고

2)3)4), ranibizumab과의 직접비교 임상시험에서 비열등한 효과를 보임<sup>5)</sup>을 고려 시 신청품은 ranibizumab과 대체가능함

- 대체약제와의 투약비용 비교 시, 신청품의 치료기간<sup>11)</sup> 당 투약비용은 습성 연령관련 황반변성에서 ■■■■■원으로 대체약제 소요비용인 ■■■■■원 대비 고가임
- 약제비와 모니터링 시 소요되는 검사 및 치료비용 등을 포함한 총 소요비용을 고려한 경제성평가자료 검토 결과, 모니터링 시 검사 항목의 빈도에 따른 불확실성이 존재하지만, 임상문헌 및 전문가자문에 따른 기본분석 및 민감도분석 결과 비용효과성이 수용가능함
  - 기본분석<sup>12)</sup> 결과 신청품의 치료기간 당 총 소요비용은 ■■■■■원, 비교약제는 ■■■■■원이며, 민감도분석<sup>13)</sup> 결과 신청품 ■■■■■원, 비교약제는 ■■■■■원임.

#### ○ 재정 영향<sup>14)</sup>

##### 1) 습성 연령관련 황반변성

- 해당적응증의 대상 환자수<sup>15)</sup>는 약 ■■■■■명이고, 제약사 제출 예상사용량<sup>16)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>17)</sup>은 1차년도에 약 ■■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■■원이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■■원 증가될 것으로 예상됨<sup>18)</sup>.
  - 약제비만 고려한 재정영향으로, 비용최소화분석에 포함된 기타 치료비용을 포함 시 재정영향이 변경될 수 있음

##### 2) 중심망막정맥폐쇄성 황반부종

- 해당적응증의 대상 환자수<sup>19)</sup>는 약 ■■■■■명이고, 제약사 제출 예상사용량<sup>20)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>21)</sup>은 1차년도에 약 ■■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■■원이 되고, 대체약제가 없으므로 절대재정 소요금액 전액이 재정증분으로 검토됨
  - 발병율 및 신청약제 투여 기간 등에 따라 재정영향이 변경될 수 있음

#### ○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 일본, 미국, 독일, 스위스, 영국에 등재되어있음.

## Reference

- 1) Retina 5th ed.
- 2) The Royal college of Ophthalmologists(RCO) 2013
- 3) Cruess AF, et al. Canadian expert consensus: optimal treatment of neovascular age-related macular degeneration. Can J Ophthalmol. 2012 Jun 47(3): 227-35
- 4) Heier et al. Intravitreal Aflibercept(VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology 2012;119:2537-2548
- 5) ETDRS 차트에서 시력이 15글자 미만 손상된 환자 비율
- 6) proportion of patients who gained 15 letters or more
- 7) Pielen A et al. Efficacy and safety of intravitreal therapy in macular edema due to branch and central retinal vein occlusion: a systematic review. PLoS One. 2013 Oct 25;8(10):e78538
- 8) Holz FG et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. Br J Ophthalmology 2013;97:278-284
- 9) Korobelnik et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion. One-year results of the phase 3 GALILEO study. Ophthalmology 2013
- 10) 대한안과학회( )
- 11) 신청품의 급여기준(안)으로 설정된 약제투여횟수 10회 투여 시 소요되는 기간인 을 치료기간으로 가정함
- 12) 에 대해, 신청품과 비교약제 투여 시 동일한 빈도로 시행한다고 가정하고 분석함
- 13)
- 14) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 15)
- 16) 제약사제출 예상사용량 (1차년도: 병/관, 2차년도 병/관, 3차년도 병/관, 4차년도 병/관)
- 17) 절대재정소요금액 = 제약사제출 예상사용량 x 신청약가
- 18) 재정증분 = 신청품 도입 전 재정 - 신청품 도입 후 재정(약제비만 포함)

|       | 1차년도 | 2차년도 | 3차년도 |
|-------|------|------|------|
| 아일리아  |      |      |      |
| 루센티스  |      |      |      |
| 광역학요법 |      |      |      |

- 19)
- 20) 제약사제출 예상사용량 (1차년도: 병, 2차년도 병, 3차년도 병, 4차년도 병)
- 21) 절대재정소요금액 = 제약사제출 예상사용량 x 신청약가