

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

belimumab 120mg, 400mg

(벤리스타주 120밀리그램, 400밀리그램, (주)글락소스미스클라인)

☐ 제형, 성분·함량 :

- 1병 중 belimumab 120mg, 400mg

☐ 효능 효과 :

- 표준요법으로 치료중인 자가 항체 양성인 활동성 전신홍반루푸스 성인 환자의 치료

☐ 약제급여평가위원회 심의일

2015년 제14차 약제급여평가위원회 : 2015년 12월 3일

- 약제급여기준 소위원회 : 2015년 4월 9일

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

가. 평가 결과

□ 비급여

- 신청품은 “표준요법으로 치료중인 자가 항체 양성인 활동성 전신홍반루푸스 성인 환자의 치료”에 허가받은 약제로 대체약제 대비 52주째 임상적 유용성 개선이 인정되나, 대체약제 대비 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하므로 비급여함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 ‘표준요법으로 치료중인 자가 항체 양성인 활동성 전신홍반루푸스 성인 환자의 치료’에 허가받은 약제로, 대체가능한 약제가 등재되어 있어 대체가능성 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 B세포 survival factor인 수용성 BLyS(B lymphocyte stimulator)가 B세포에 결합하는 것을 억제하는 주사제임.
- 신청품은 B세포의 수명을 단축시키고, plasma cell을 생산하는 면역글로불린으로의 분화를 감소시키나¹⁾ 치료적 역할을 규명하기 위해서는 근거의 축적이 필요하다고 언급됨²⁾
- 신청품은 심각한 낭창성신염(lupus nephritis)이나 루푸스 중추신경계 질환(CNS)을 동반한 환자에게는 효과가 입증되지 않았으며, 다른 생물학적 제제나 cyclophosphamide 정맥주입과의 병용요법에 대한 임상근거는 부재함³⁾⁴⁾
- 신청품의 임상문헌으로 무작위 배정 3상 임상시험 2편이 검색됨.
 - 스크리닝 당시 혈청반응시험 양성⁵⁾이며 SELENA-SLEDAI 점수가 6점 이상으로 표준치료를 받고있는 18세 이상의 전신홍반성루푸스 환자(n=819)를 대상으로, 위약군과 신청품(1mg/kg, 10mg/kg)을 투여한 군의 효과를 비교한 phaseⅢ, randomized, double-blind 임상시험 결과⁶⁾, 1차 효과지표인 52주째의 SRI response rate⁷⁾는 belimumab 10mg/kg 군에서 43.2%, placebo 군에서 33.5%을 보임(p=0.017)⁸⁾
 - ✓ 10mg/kg belimumab 치료군의 76주째의 SRI response은 38.5%였고, 1mg/kg

belimumab 치료군의 response는 39.1%로서 placebo 32.4%에 비하여 수치적으로 증가하였으나 통계적으로 유의하지 않음.

- ✓ 52주 시점에서 SELENA-SLEDAI 점수가 4점 이상 떨어진 환자 수는 10mg/kg belimumab 치료군이 placebo를 받은 환자군에 비해 통계적으로 유의하게 많음. (46.5% vs 35.3% ; p=0.006)
- ✓ 24주시점에서 PGA⁹⁾score의 평균 변화는 placebo군이 -0.49, belimumab 1mg/kg 군이 -0.47, 10mg/kg군이 -0.44로 유의한 차이를 보이지 않음
- ✓ 76주째 치료실패비율은 placebo군에서 14.9%로 1mg/kg belimumab군 7.5%(p=0.005)와 10mg/kg belimumab군 8.1%(p=0.011)에 비하여 통계적으로 유의하게 높음.
- ✓ 24주에서의 SF-36v2¹⁰⁾ score 변화는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않으며¹¹⁾, 52주에서의 SF-36v2 PCS¹²⁾ score의 개선효과는 1mg/kg belimumab 치료군에서 +4.37, 10mg/kg belimumab 치료군에서 +3.44로 placebo군 +2.85에 비하여 높음 (p=0.012). 76주에서는 1mg/kg, 10mg/kg, placebo의 SF-36v2 PCS score 변화가 각각 +4.26, +3.95, +3.37임.
- ✓ study treatment와 관련되었다고 간주된 죽음은 없었으며¹³⁾, 중증의 감염이 발생한 환자의 비율은 모든 치료군에서 유사함¹⁴⁾
- 스크리닝 당시 혈청반응시험 양성¹⁵⁾이며 SELENA-SLEDAI 점수가 6점 이상으로 안정적인 치료를 받고있는¹⁶⁾ 18세 이상의 전신흡반성루푸스 환자(n=865)를 대상으로, 위약군과 신청품(1mg/kg, 10mg/kg)을 투여한 군의 효과를 비교한 phase III, randomized, double-blind 임상시험 결과¹⁷⁾, 1차 평가지표인 52주 시점의 SRI response rate은 belimumab 10mg/kg군에서 58%, belimumab 1mg/kg군에서 51%, 위약군에서 44%를 나타냄 (p=0.0006)
 - ✓ SELENA-SLEDAI 4점 이상 개선된 비율은 belimumab 10mg/kg군에서 58%, belimumab 1mg/kg군에서 53%, 위약군에서 46%였으며 (p=0.0024), odds ratio(belimumab 10mg/kg vs placebo)는 1.71 (95%CI, 1.21-2.41)임
 - ✓ Belimumab 10mg/kg군과 위약군에서 24주 시점 PGA score 평균 변화의 차이는 -0.15(95%CI, -0.23-0.07)로 Belimumab 10mg/kg군이 위약대비 개선을 보이며, 52주시점 Improvement(decrease ≥ 0.3)의 OR은 1.88(95%CI, 1.35-2.63)임
 - ✓ belimumab 10mg/kg 치료군의 프레드니손 감량 환자 비율은 40-52주 동안 위약 대비 유의한 차이를 보이지 못함.
 - odds ratio : 1.75(95%CI 0.99, 3.08)

- ✓ 52주 치료기간 및 8주 추적기간동안 이상반응의 발생, 감염을 포함한 심각한 이상 반응, 실험실검사 수치 이상, 이상반응으로 인한 치료중단은 세 그룹간 유사함

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항 및 해당 적응증의 가이드라인 등을 고려하여 prednisolone등의 글루코코르티코이드, hydroxychloroquine, azathioprine을 ‘신청품+표준요법’의 대체약제로 선정함. ‘신청품+표준요법’은 대체약제 대비 효과 개선이 인정되나, ‘신청품+표준요법’의 52주 소요비용([redacted] 원 + 대체약제의 52주 비용)은 대체약제의 52주 소요비용([redacted] 원)¹⁸⁾ 대비 고가임

○ 재정 영향¹⁹⁾

- 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자 수²⁰⁾는 약 [redacted]명이고, 제약사 제출 예상사용량²¹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²²⁾은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되며, 신청품은 표준치료에 병용으로 추가하는 약제에 해당하여 대체약제의 대체로 재정소요금액은 연도별 절대재정소요금액만큼 증가될 것으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수 및 점유율 변화에 따라 재정영향은 변동될 수 있음

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일, 이태리, 스위스, 프랑스²³⁾에 등재되어 있음.

Reference

- 1) Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics
- 2) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 9e> Chapter 69 Systemic Lupus Erythematosus
- 3) 벤리스타 식약처 허가사항
- 4) Drug facts & comparisons
- 5) ANA titer $\geq 1:80$ and/or 항dsDNA ≥ 30 IU/ml
- 6) Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis and rheumatism. 2011;63(12):3918-30.
- 7) SRI response: ≥ 4 -point reduction in SELENA-SLEDAI score, no new BILAG A organ domain score, no more than 1 new BILAG B score, no worsening in PGA (physician's global assessment) score versus baseline.
- 8) 1mg/kg 군의 SRI 반응율은 40.6%로 위약의 반응율(33.5%)대비 수치적으로 우월하나 통계적으로 유의하지 않음($p=0.089$)
- 9) physician's global assessment
- 10) Short Form 36 version 2
- 11) placebo 치료군이 +3.35, belimumab 1mg/kg 치료군이 +3.78, 10mg/kg 치료군이 +3.21 임
- 12) Physical Component Score
- 13) 1명은 원인을 알 수 없고, 1명은 난소암, 1명은 belimumab 10mg/kg 치료군에서 심각한 복합적 SLE flare 발생 후 심장발작에 의한 사망임
- 14) 주입(infusion)에 의한 중증 반응은 placebo에서 0.7%, 1mg/kg belimumab군에서 0.7%, 10mg/kg belimumab군에서 1.5%로 각각 나타났고, 아나필락시스는 발생하지 않음
- 15) ANA titer $\geq 1:80$ or 항dsDNA ≥ 30 IU/ml
- 16) 임상시험의 최초 투여 전 최소30일동안 프레드니손(0-40mg/day) 또는 NSAIDS 또는 항말라리아 혹은 면역억제제를 고정용량으로 안정적인 치료를 받고 있는 환자
- 17) Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2011;377(9767):721-31.
- 18) [REDACTED]
- 19) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 20) [REDACTED]
- 21) [REDACTED]
- 22) 절대재정소요금액 = (제약사제시 예상사용량) × (신청약가)
- 23) 약가집(vidal)에 제품이 수재되어 있으나, 약가는 검색되지 않음