

벤리스타주(벨리무맙)(글락소스미스클라인(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	Belimumab 120mg, 400mg
제형 및 성상	흰색 내지 흰색에 가까운 동결건조 덩어리가 무색 투명한 유리바이알에 든 쓸 때 녹여 쓰는 주사제. 재구성 후에는 유백색광을 내는 무색 ~연한 노란색의 액이다.
효능·효과	표준요법으로 치료중인 자가 항체 양성인 활동성 전신홍반루푸스 성인 환자의 치료
용법·용량	이 약의 권장 용량은 10 mg/kg이며 초기 3회 투여는 2주 간격으로 투여하고 그 이후에는 4주 간격으로 투여한다. 정맥 내 연속주입용으로 조제, 희석하고 1시간에 걸쳐 투여한다.
의약품 분류	142(자격요법제) : 전문의약품
품목허가일	2013년 6월 21일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

- 전신홍반루푸스 (Systemic Lupus Erythematosus, 이하 SLE)는 면역계의 이상으로 면역계가 자신의 인체를 공격하여 조직과 세포가 손상 되는 자가 면역질환임. 자기 자신의 세포로부터 유래된 항원을 공격하는 자가 항체를 만들게 되며, 자기 자신의 일부, 즉 자가 항원과 작용하여 면역복합체를 형성함. 이 면역복합체는 조직 안에서 축적되어 염증을 일으키고 조직을 손상시키고 통증을 유발하게 됨.
- SLE는 약물유발성루푸스, 원판상루푸스와 달리, 우리 몸의 거의 모든 장기와 조직에 영향을 미칠 수 있는 심각한 형태이며, 치료의 목표는 완치 보다는 질병을 잘 조절함으로서 생명을 위협하는 치명적인 장기침범을 최소화하는 것임.
- 환자의 90%가 여성일 만큼 여성에서 발생빈도가 높으며 20~40대의 가임기 여성에서 호발하는 경향을 보임. 대한민국의 루푸스 유병률은 백인에서 보고되고 있는 0.05~0.1%와 유사한 것으로 조사되었고¹⁾ 국내 10년 생존율은 약 94.9%로 나타남.²⁾

(2) 약제 특성

- 신청품은 human immune globulin G1 lambda monoclonal antibody인 선택적 BLyS 저해제(B lymphocyte stimulator-specific inhibitors)임. B세포 survival factor인 수용성 B lymphocyte stimulator가 B세포에 결합하는 것을 특이적으로 억제함으로써 면역 기전에 직접적으로 관여하는 약제임.
- B세포 survival factor인 soluble한 BLyS가 B세포에 결합하는 것을 억제함으로써, B세포의 수명을 단축시키고, plasma cell을 생산하는 면역글로불린으로의 분화를 감소시킴³⁾

1) 박성환 등. 국내 전신성홍반성루푸스 유병률 조사. 질병관리본부(2009)

2) Kang KY et al. The causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus over 11 years. Lupus.

3) Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics

이상의 전신홍반성루푸스 환자(n=819)를 대상으로, 위약군(표준치료법)과 [신청품(1mg/kg, 10mg/kg)+표준치료법]을 투여한 군의 효과를 비교한 3상, 무작위배정, 이중맹검 임상시험 결과¹³⁾,

- 1차 효과지표인 52주째의 SRI response rate¹⁴⁾는 [(신청품 10mg/kg)+표준치료법] 군에서 43.2%, 위약군(표준치료법)에서 33.5%로 나타남 (p=0.017)¹⁵⁾
- 52주 시점에서 SELENA-SLEDAI 점수가 4점 이상 떨어진 환자수는 10mg/kg belimumab 치료군이 위약군에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보임. (46.5% vs 35.3% ; p=0.006)
- 76주째의 10mg/kg belimumab 치료군의 SRI response rate은 38.5%였고, 1mg/kg belimumab 치료군은 39.1%로서 위약군 32.4%에 비하여 증가하였으나 통계적으로 유의하지 않음.¹⁶⁾

○ [BLISS-52]¹⁷⁾ 혈청반응시험 자가항체 양성¹⁸⁾이며 SELENA-SLEDAI 점수가 6점 이상으로 안정적인 치료를 받고 있는¹⁹⁾ 중미, 아시아태평양 등 국가의 18세 이상의 전신홍반성루푸스 환자(n=865)를 대상으로, 위약군(표준치료법)과 [신청품(1mg/kg, 10mg/kg)+표준치료법]을 투여한 군의 효과를 비교한 3상, 무작위배정, 이중맹검 임상시험 결과²⁰⁾,

- 1차 평가지표인 52주 시점의 SRI response rate은 [(신청품 10mg/kg)+표준치료법]군에서 58%, [(신청품 1mg/kg)+표준치료법]군에서 51%, 위약군(표준치료법)에서 44%를 나타냄 (p=0.0006)
- SELENA-SLEDAI 4점 이상 개선된 비율은 belimumab 10mg/kg군에서 58%, belimumab 1mg/kg군에서 53%, 위약군에서 46%였음(p=0.0024)

13) Furie R 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.

14) SRI response: ≥4-point reduction in SELENA-SLEDAI score, no new BILAG(British Isles Lupus Assessment Group) A organ domain score, no more than 1 new BILAG B score, no worsening in PGA (physician's global assessment) score versus baseline.

15) 1mg/kg 군의 SRI 반응율은 40.6%로 위약의 반응율(33.5%)대비 수치적으로 차이가 있으나 통계적으로 유의하지 않음(p=0.089)

16) 급여 기준 범위내 환자의 하위 분석 결과를 회사가 추후 제출함.

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) ANA titer ≥ 1:80 or 항dsDNA ≥ 30 IU/ml

19) 임상시험의 최초 투여 전 최소 30일 동안 프레드니손(0-40mg/day) 또는 NSAIDS 또는 항말라리아 혹은 면역억제제를 고정용량으로 안정적인 치료를 받고 있는 환자

20) Navarra SV 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.

□ BLISS-52, BLISS-76 연구를 pooling하여 하위그룹 분석

- [Van RF, et al.]²¹⁾ BLISS-52와 BLISS-76 연구를 모아서(pooled) 분석한 결과(n=1684), 52주째의 SRI response rate²²⁾는 belimumab 10mg/kg 군에서 위약대비 유의하게 높음(50.6% vs 38.8%, p<0.001) SELENA-SLEDAI 10점 이상의 환자군(n=877)의 52주째 SRI response rate는 belimumab 10mg/kg 군에서 위약대비 유의하게 높음(63.2% vs 44.3%, p<0.001). 낮은 보체/항 dsDNA 항체 양성인 환자군(n=876)의 52주째와 76주째의 SRI response rate는 belimumab 10mg/kg 군에서 위약대비 유의하게 높음(51.5% vs 31.7%, p<0.001/ 39.6% vs 27.5%, p<0.001)

□ BLISS-52,76 연구 완료 환자의 장기간의 장기 손상(organ damage) 및 안전성 연구

- [IN Bruce et al]²³⁾ BLISS-52, BLISS-76 임상 연구를 완료한 환자(N=998명)를 대상으로 기존 belimumab 10mg/kg 군과 위약군은 연속연구에서 신청품 10mg/kg를 투여하여 belimumab과 표준요법의 병용 요법에 따른 장기간의 장기 손상 및 안전성 연구한 결과,
 - 1차 변수는 Change in SDI(SLICC Damage Index) from baseline at study years 5-6이며 SDI 점수의 평균 변화는 study years 5-6년에서 +0.2점(SD:0.48점)이었으며(n=403), 343명(85.1%)의 환자는 baseline으로부터의 SDI 점수 변화가 없었음 (SDI +1: 46(11.4%), SDI +2: 13(3.2%), SDI +3: 1(0.2%)).
 - Baseline에서 장기 손상이 없던 환자 중에서는 211/241 (87.6%)의 환자가 SDI 점수 변화가 없었고, 평균 점수 변화는 +0.2점(SD:0.44점)이었음. baseline에서 장기 손상이 있었던 환자군의 경우, 132/162(81.5%)의 환자가 SDI 점수 변화가 없었으며, 평균 SDI 점수 변화는 +0.2(SD:0.55점)이었음.

21) van Vollenhoven RF et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response

22) 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.

23) IN Bruce et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care

(5) 학회의견²⁴⁾

- 전신홍반루푸스 진단 후 3개월 이상의 약물 치료에도 불구하고 질병 활성도가 높은 상태로 지속되거나, 약물에 대한 반응이 불충분한 경우, 약물에 대한 반응을 보이나 글루코코르티코이드 감량이 어려운 경우 또는 루푸스의 치료 중 질병의 악화(특히 피부점막, 관절염, 피로감 증가 등)가 나타난 경우(단, 뇌신경증상 악화, 신장염의 악화는 제외)는 유용하며 스테로이드 감량효과가 있고 피로감, 삶의 질이 호전됨.

(6) 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 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과

- 약제급여기준 소위원회 (일자: 2018년 2월 21일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[142] belimumab 주사제 (품명 : 벤리스타주 120밀리그램 등)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 투여대상 1) 표준요법(코르티코스테로이드, 항말라리아약, 면역억제제 등)으로 3개월 이상 치료 중인 자가항체 양성인 활동성 전신홍반루푸스 환자로서 다음 가), 나), 다) 조건을 모두 만족하는 경우 - 다 음 - 가) SELENA-SLEDAI 10 이상 나) 항dsDNA항체 양성 다) 낮은 보체(C3 또는 C4)

24) 대한류마티스학회()

구 분	세부인정기준 및 방법
	※ SELENA 전신성 홍반성 루푸스 활동성 지표 (SELENA-SLEDAI: a Safety of Estrogen in Lupus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) : Petri M. et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2005;353 (suppl):2550-2558. 참조 2) 중증의 활성 중추신경계 전신홍반루푸스, 중증의 활성 루푸스 신염 환자에는 인정하지 않음. 나. 투여방법 1) 최초 투약 후 24주 째 평가를 통하여 SELENA-SLEDAI가 4 이상 감소한 경우 추가 6개월간의 사용을 인정함. 2) 최초 투약 후 12개월째 평가를 통하여 첫 24주째의 평가 결과가 유지되면 추가 6개월간의 사용을 인정함. (최대 76주)

* 세부사항 고시 행정예고 의견수렴 과정에서 문구가 일부 수정·변경될 수 있음

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 6개국(미국, 영국, 독일, 이태리, 스위스, 일본)의 약가집에 수재되어 있음.
- 제외국 평가결과
 - NICE, SMC: patient access scheme(PAS)을 통하여 급여
 - CADTH: 비급여