

벤리스타주120,400밀리그램((주)글락소스미스클라인)

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

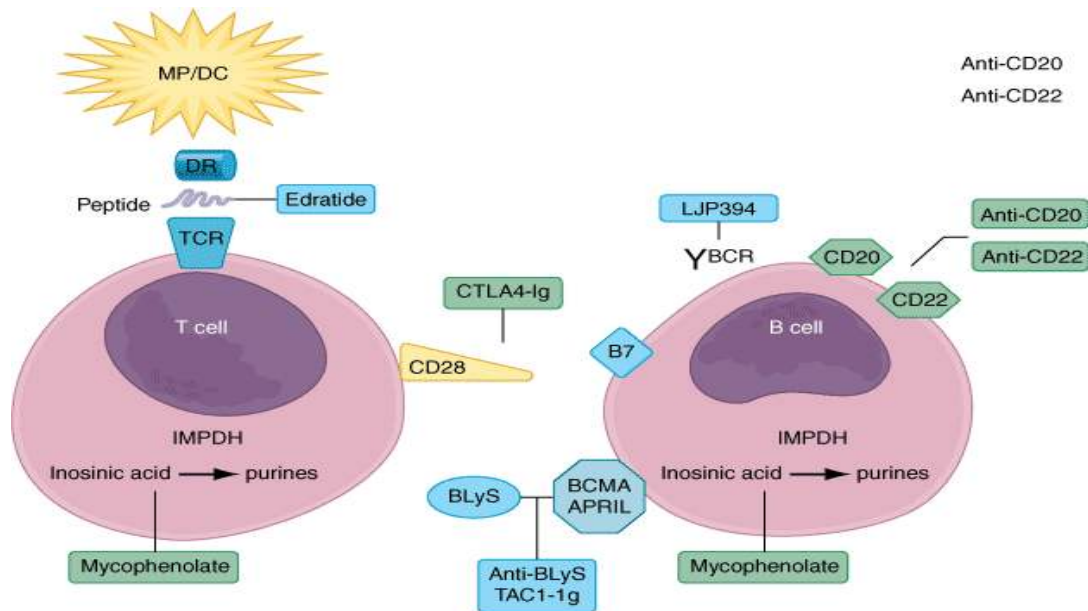
(1) 대상 질환의 특성

- 전신홍반루푸스 (Systemic Lupus Erythematosis)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.
- 전신홍반루푸스는 약물유발성루푸스, 원판상루푸스와 달리, 우리 몸의 거의 모든 장기와 조직에 영향을 미칠 수 있는 심각한 형태이며, 치료의 목표는 완치보다는 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 조사되었음.¹⁾

(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 기전의 약제임.

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



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서²⁾³⁾⁴⁾에서 표준요법에 더하여 치료하도록 FDA에 승인 받은 단일클론항체로 소개되고 있으나 치료적 역할을 규명하기 위해서는 근거의 축적이 필요하다고 되어있음. 임상진료지침⁵⁾⁶⁾에서 신장, 신경계 관련 증상이 아닌 SLE 환자가 기존 약제에 반응을 보이지 않는 경우 해당 약제를 권고하고 있음.

(4) 임상시험 결과

- [BLISS-76]⁷⁾ 혈청반응시험 양성⁸⁾이며 SELENA-SLEDAI⁹⁾ 점수가 6점 이상으로 표준치료를 받고 있는 유럽, 북/중미 등 국가의 18세 이상의

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

3) Harrison's principles of internal medicine 19th ed.

4) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 9e> Chapter 69 Systemic Lupus Erythematosus

5) The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults(2018)

6) Clinical practice guidelines for systemic lupus erythematosus: Recommendations for general clinical management, Spanish SLE guideline(2016)

7) 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.

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

9) Safety of Estrogen in Lupus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

전신홍반성루푸스 환자(n=819)를 대상으로, 위약군(표준치료법)과 [신청품(1mg/kg, 10mg/kg)+표준치료법]을 투여한 군의 효과를 비교한 3상, 무작위배정, 이중맹검 임상시험 결과, 1차 효과지표인 52주째의 SRI response rate¹⁰⁾는 [(신청품 10mg/kg)+표준치료법] 군에서 43.2%, 위약군(표준치료법)에서 33.5%를 보임(p=0.017)¹¹⁾

- 10mg/kg belimumab 치료군의 76주째의 SRI response rate은 38.5%였고, 1mg/kg belimumab 치료군의 response rate는 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)

○ [BLISS-52]¹²⁾ 혈청반응시험 양성¹³⁾이며 SELENA-SLEDAI 점수가 6점 이상으로 안정적인 치료를 받고 있는¹⁴⁾ 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 결과¹⁵⁾, 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)

10) 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.

11) 1mg/kg 군의 SRI 반응율은 40.6%로 위약의 반응율(33.5%)대비 수치적으로 우월하나 통계적으로 유의하지 않음(p=0.089)

12) 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.

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

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

15) 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.

(5) 학회의견¹⁶⁾

- 전신홍반루푸스 진단 후 3개월 이상의 약물 치료에도 불구하고 질병 활성도가 높은 상태로 지속되거나, 약물에 대한 반응이 불충분한 경우, 약물에 대한 반응을 보이거나 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 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

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

(7) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일, 이태리, 스위스, 일본에 등재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

– NICE (2016. 6월): 급여

- Belimumab은 다음 조건이 모두 해당되는 경우에 자가 항체 양성인 활동성 전신홍반루푸스 성인 환자 치료의 추가 치료제로 권고됨
 - ✓ 혈청학적 질병 활성도(positive anti-dsDNA와 낮은 보체로 정의)에 대한 증거가 있고, 표준 치료에도 불구하고 SELENA-SLEDAI¹⁷⁾ 점수가 10점 이상임.
- 회사는 patient access scheme(PAS)을 통하여 합의된 할인을 적용하여 belimumab을 제공함.

16) 대한류마티스학회()

17) Safety of Estrogen in Lupus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

– SMC (2017. 5월): 급여

- 혈청학적 질병 활성도(positive anti-dsDNA와 낮은 보체로 정의)의 근거가 있고 SELENA-SLEDAI¹⁸⁾ 점수가 10점 이상인 환자를 대상으로 함
- SMC는 비용 효과성을 개선시키는 patient access scheme(PAS)을 적용할 것을 조언함.

– CADTH (2012. 4월): 비급여

- CDEC¹⁹⁾이 검토한 2차례의 RCT에서 52주 시점의 반응자 비율은 belimumab군이 위약군보다 통계적으로 유의하게 높았으나, 1년 이후까지 연장된 연구에서 76주 시점의 반응율은 유의하지 않음. 위원회는 연구간 결과의 이질성 및 환자들에게 중요한 결과(삶의 질 및 프레드니손 용량감소)가 부족함을 근거로 belimumab의 임상적 이점이 불분명하다고 판단함.

18) Safety of Estrogen in Lupus National Assessment – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

19) Canadian Drug Expert Committee