약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Human C1 esterase inhibitor, 500I.U

(베리너트주 500아이유(㈜한독약품)

☐ **제형, 성분·함량 :**
- 1 바이알 중 사람 C1-에스테라제 억제제 500아이유

☐ **효능 효과 :**
- 성인 및 청소년의 복부, 안면 및 후두부에서 발생한 유전성 혈관 부종의 I형 및 II형 급성 발작 증상 치료

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의일**
2013년 제2차 약제급여평가위원회 : 2013년 09월 05일
2014년 제2차 약제급여평가위원회 : 2014년 02월 06일 [재평가]

※ 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

☐ 비급여

○ 신청품은 "성인 및 청소년의 복부, 안면 및 후두부에서 발생한 유전성 혈관 부종의 I형 및 II형 급성 발작 증상 치료"에 허가받은 약제로 현행치료법인 신선동결혈장과 비교 시 임상적 유용성은 인정되나, 대체약제(치료법) 대비 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하므로 비급여함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 "성인 및 청소년의 복부, 안면 및 후두부에서 발생한 유전성 혈관 부종의 I형 및 II형 급성 발작 증상 치료"에 허가받은 약제로, 현재 해당 질환에 신선동결혈장의 수혈요법이 사용되고 있는 점과, 생존 기간 연장 등에 대한 자료가 없는 점 등을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 유전성 혈관 부종의 급성 발작 증상 치료에 사용되는 사람 C1-에스테라제 억제제 성분의 주사제임.
- 유전성 혈관부종의 급성 발작 증상 치료에는 C1-INH 또는 ecallantide(kallikrein inhibitor) 또는 icatibant(bradykinin receptor antagonist)가 추천됨. 이 약제들이 사용가능하지 않을 때는 solvent detergent-treated plasma 또는 fresh frozen plasma가 추천되고 있음[1)2)3)4)5)]. 단, 현재 국내에서 ecallantide, icatibant, solvent detergent-treated plasma는 미허가 상태임.
- [IMPACT-1] 유전성 혈관부종 type I, II 으로 급성 발작으로 복부 또는 안면 단일 부위 발작을 일으킨 환자(n=124)를 대상으로 위약대조, 이중맹검, 2상(dose-finding), 3상 임상시험을 수행한 결과 신청품(C1-INH 20U/kg)의 증상 개선 시작이 위약 및 C1-INH 10U/kg에 비해 유의하게 빨랐음(median 0.5h vs. 1.5h vs. 1.17h, 위약과의 p value 0.0025).[6)]
- [IMPACT-2] IMPACT-1에 참여했던 환자를 대상으로 후두부를 포함한 전신에 발생한 유전성 혈관 부종의 발작(n=57)을 대상으로 전향적, 단일군, 공개, 24개월 연장 임상을 수행한 결과 신청품(C1-INH 20U/kg) 투여 후 증상개선 시작 시간은 median 0.46 h(0.17-497.0, 95% CI 0.39-0.53)로 나타남.[7)]
  - 발작 부위별 증상개선 시작 시간은 복부 median 0.39h(0.17-497.0, 95% CI 0.33-0.48), 사지 median 0.43h(0.17-27.16, 95% CI 0.29-0.55), 안면 median

0.48h(0.10-5.61, 95% CI 0.25-0.79), 후두 median 0.44h(0.20-1.25, 95% CI 0.31-0.69)로 나타남.

- 관련 학회 의견으로는 신청품 및 icatibant, ecallantide를 일차치료제로 사용하도록 권장하고 있으며, 이를 구할 수 없는 응급 상황에서는 신선동결혈장을 사용하도록 함[8].
  - 다만, 신선동결혈장은 급성발작의 정기적인 치료로는 권장되고 있지 않고,[9] plasma proteases와 bradykinin을 생성하는 물질이 들어있어 부종을 더 악화시키거나, 혈액 내 pathogen을 전파시킬 가능성이 있다고 언급함[10].

○ 비용 효과성

- 신청품은 교과서, 가이드라인 및 관련 학회 의견에 따라 현재 발작치료에 응급으로 사용되고 있는 신선동결혈장 제제를 대체 가능할 것으로 판단됨[11][12][13][14][15][16].

- 신청품의 1회 투약비용은 [redacted]원으로 대체약제(치료법)의 1회 투약비용 [redacted]원([redacted]-[redacted]원) 대비 고가임.
  - 제약사에서 제출한 신청품과 대체약제(치료법)의 약제비, 진료비, 입원일수, 검사항목, 병용약제, 기타 의료비, 간병비, 교통비 등의 총 소요비용은 1회 발작 당 신청품에서 [redacted]원, 신선동결혈장요법에서 [redacted]원으로, 신청품의 소요비용이 더 높게 나타났으며, 입원일수 및 기타 비용 항목 산정에 불확실성이 있음.

○ 재정 영향[17]

- 해당적응증의 대상 환자수는 약 [redacted]명[18]이고, 제약사 제출 예상사용량[19]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[20]은 1차년도에 약 [redacted]원, 2차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, 신청품 도입 시 유전성 혈관부종의 치료는 기존 신선동결혈장 수혈요법의 대체로 재정소요금액[21]은 1차년도에 약 [redacted]원, 2차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 증가될 것으로 예상됨.
  - 단, 신청품의 대상 환자수는 대한천식알레르기학회에서 유전성혈관부종으로 확진된 사례를 설문을 통해 산출한 것으로, 실제 급성 발작 여부 및 중복 산출 등에 대하여는 불분명함.

    다만, 관련 학회에서 제시된 유병률([redacted]-[redacted]명)[22]을 고려 시에는 향후 대상환자가 큰 폭으로 증가할 가능성이 있음.
  - 재정소요금액은 제약사 제출 예상 사용량을 기준으로 산출하였으나, 제약사의 예상 대상환자수([redacted]명) 등을 고려 시 절대 재정이 과소추정된 것으로 판단됨.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 독일, 이태리, 스위스, 영국에 등재되어 있음.

Reference

1) WAO Guideline for the management of Hereditary Angioedema, 2012, World Allergy Organization
2) Goldman's Cecil Medicine, 24th Ed(2012), Saunders
3) Dermatology, 3rd Ed(2012), Elsevier
4) Harrison's Online, McGraw-Hill Education
5) Clinical Immunology : Principles and Practice, 4th ed(2013), Elsevier
6) Peter C. Kiessling, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. Allergy Clin Immunol. 2009:124(4):801-8
7) T. J. Craig, et al. C1 esterate inhibitor concentrate in 1085 Hereditary angioedema attacks-final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. Allergy. 2011 ;66(12):1604-11
8) 대한천식알레르기학회 ([redacted]), 대한소아알레르기호흡기학회 ([redacted]), 대한의학유전학회 ([redacted])
   * 대한내과학회 ([redacted]) : [redacted]
   * [redacted]
9) 대한내과학회([redacted])
10) 대한의학유전학회([redacted])
11) Goldman's Cecil Medicine, 24th Ed(2012), Saunders
12) Dermatology, 3rd Ed(2012), Elsevier
13) Harrison's Online, McGraw-Hill Education
14) WAO Guideline for the management of Hereditary Angioedema, 2012, World Allergy Oraginization
15) Clinical Immunology : Principles and Practice, 4th ed(2013), Elsevier
16) 대한내과학회([redacted]), 대한소아알레르기호흡기학회([redacted]), 대한의학유전학회([redacted])
17) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
18) 대한천식알레르기학회 아나필락시스, 두드러기, 혈관부종 워크그룹, 아나필락시스 국내보고와 유전성혈관부종 국내진료 현황. 2011년 대한천식알레르기학회 추계학술대회, S663-685.

- 해당 학회 회원 82명을 대상(대학병원, 의원, 종합병원, 병원 근무)으로 설문조사를 하여 확진한 사례가 있었다고 응답한 13명 대상으로 진단했던 환자수를 설문하여 계산.
- 이 외에 EDI 및 학회의견을 통한 환자수 참고 추정치는 다음과 같음.
  - 제약사가 제출한 국민건강보험공단 자료(D841 상병을 주상병코드로 급여 지급한 환자)를 토대로 EDI 산출 시, 2012년에 D841 상병(보체계통의 결손)을 주상병코드로 급여 지급한 환자는 [redacted]이었음.
  - 유전성 혈관부종의 유병률에 대한 학회 의견
    - 대한천식알레르기학회 : [redacted] ([redacted])
    - 대한소아알레르기호흡기학회 : [redacted] ([redacted])
19) 제약사제출 예상사용량 (1차년도: [redacted]바이알, 2차년도 [redacted]바이알, 3차년도 [redacted]바이알)
20) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 년도별 예상사용량(바이알) × 신청약가([redacted]원/바이알)
21) 재정증분 = 신청품의 예상 투약횟수[a] * (신청품의 1회 투약비용[b]-대체약제(치료법)의 1회 투약비용[c])
   a) 신청품 1회 용법용량을 고려하여 제약사 제시 연간사용량을 신청품의 1회 투여갯수로 나눈값([redacted]바이알/회) : 1차 년도 [redacted]회, 2차 년도 [redacted]회, 3차 년도 [redacted]회
   b) 신청품의 1일 투약비용: [redacted]원
   c) 대체약제(치료법)인 신선동결혈장의 1회 투약비용 : [redacted]원([redacted]-[redacted]원의 중간값)
22) 유전성 혈관부종의 유병률에 대한 학회 의견
   - 대한천식알레르기학회 : [redacted] ([redacted])

- 대한소아알레르기호흡기학회 : [redacted] ([redacted])