약제 요양급여의 적정성 평가 결과

bedaquiline fumarate(as bedaquiline 100mg) 120.89mg

(서튜러정100밀리그램, ㈜한국얀센)

☐ **제형, 성분·함량 :**
- 1정 중 bedaquiline fumarate(as bedaquiline 100mg) 120.89mg

☐ **효능 효과 :**
- 18세 이상 성인의 다제내성 폐결핵에 대한 병용요법

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2015년 제3차 약제급여평가위원회 : 2015년 2월 5일

※ 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 “다제내성 폐결핵에 대한 병용요법(bedaquiline+일반적인 기본 병용요법)”에 허가받은 약제로, 비교약제(일반적인 기본 병용요법) 대비 객담배양음성전환 시간을 줄이고 높은 음전율을 나타내므로 임상적 유용성의 개선이 인정되며, 경제성 평가결과 비용 효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “다제내성 폐결핵에 대한 병용요법”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 결핵에 허가받은 약제들의 병용요법이 쓰이고 있어, 대체가능성 등을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 마이코박테리아 ATP 합성 proton pump를 저해하여 작용하는 diarylquinoline 제제로서, 에너지 대사에 관여하여 살균작용을 나타냄[1)2)3)].
- 신청품은 교과서 및 임상진료지침에서 다제내성 결핵 환자의 치료에 사용하도록 추천되고 있음[4)5)6)7)8)9)10)11)12)13)].
- 결핵 진료 지침의 치료 처방 구성에 대한 권고요약은 다음과 같음[14)].
  - 치료 처방은 최소한 피라진아미드, 퀴놀론계 약제, 주사제, 프로치온아미드, 시클로세린을 포함해야 하며, 파스는 시클로세린을 사용할 수 없을 때 대체하여 사용할 수 있음.
  - 퀴놀론계 약제는 반드시 사용해야 하며, 레보플록사신 혹은 목시플록사신을 우선적으로 사용함.
  - 프로치온아미드를 반드시 사용함.
  - 에탐부톨은 감수성을 보일 경우 사용할 수 있지만, 효과적인 약제에 포함시키지 않음.
- 객담도말양성 폐다제내성 결핵 감염으로 진단된 환자(n=132)를 대상으로 24주간 bedaquiline을 투여했을 때 무작위배정 이중맹검 2상 임상시험 결과[15)], 객담배양전환 시간의 중앙값은 bedaquiline군(bedaquiline+baseline regimen 투여)이

위약군(위약+baseline regimen 투여)에 비하여 빨랐으며(83일 vs 125일), 배양전환율은 24주에 bedaquiline군에서 79%, 위약군에서 58%로 bedaquiline군에서 더 높았고(p<0.008), 120주에 bedaquiline군에서 62%, 위약군에서 44%로 bedaquiline군에서 더 높았음(p<0.04).

- bedaquiline군 79명 중 10명(13%)과 위약군 81명 중 2명(2%)이 사망하였음(p=0.02). 시험약 치료 기간 중의 사망은 1명, 이후 사망은 9명이었으며 이 중 1명은 120주 이후에 사망하였고, 결핵으로 인한 사망은 6명에서 나타남.

- 다제내성 결핵균에 의한 도말양성 폐감염으로 처음 진단받은 환자(n=47)에서 8주간 bedaquiline군(bedaquiline+baseline regimen 투여), 위약군(위약+baseline regimen 투여)을 1:1 무작위 배정하여 위약대조 2상 임상시험한 결과[16], 배양전환율은 bedaquiline군에서 48%(10/21), 위약군에서 9%(2/23)로 나타났으며 bedaquiline군은 위약군에 비하여 더 빠른 객담배양전환을 나타내었음(cox regression 분석결과 HR=11.8, 95% CI, 2.3-61.3; p=0.003). 또한 2년 추적 관찰 동안의 결과를 평가하기 위하여 8주 시험 단계 이후 96주 동안 기저요법을 유지한 결과[17], 24주차 객담배양전환율은 bedaquiline군에서 81.0%, 위약군에서 65.2%이고 50%가 음성으로 전환되는데 걸리는 기간은 bedaquiline군에서 78일, 위약군에서 129일이며 104주째 치료 성공을 한 피험자는 bedaquiline군에서 52.4%(11/21), 위약군에서 47.6%(11/23)임.

- 다제내성 결핵 감염으로 확인된 환자(n=205)에서 24주간 bedaquiline을 투여하고 96주까지 추적조사한 open-label, single arm 2상 임상시험[18] 결과 객담 배양 전환에 걸리는 시간은 57일이고 24주째의 반응자 비율은 79.5%(163명)이었음.

- 관련학회[19][20]는 QT연장과 부정맥, 간기능 장애 등의 부작용이 있지만 무작위 2상 임상시험 결과 객담배양음성전환 시간을 단축시키고 120주차의 완치율을 높이며 광범위내성 결핵으로의 추가 내성 발현을 줄여주는 효과가 있다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 신청품은 “다제내성 폐결핵에 대한 병용요법”에 허가받은 경구제로 교과서 및 가이드라인에서 권고되고 있으며 결핵에 허가된 약제[21], 결핵 진료 지침 및 관련 학회 의견[22] 등을 고려시 “pyrazinamide+kanamycin[23]+prothionamide+cycloserine”을 대체약제로 선정함.

  - 24주 기준 투약비용[24]은 신청품 포함요법 [redacted]원, 대체약제 [redacted]원임.
  - 경제성평가: 신청품 포함요법(bedaquiline+일반적인 기본 병용요법) vs 비교약제(일반적인 기본 병용요법)의 ICER는 [redacted]원/QALY임.

○ 재정 영향[25]

- 해당적응증의 대상 환자수[26]는 [redacted]~[redacted]명이고, 제약사 제출 예상사용량[27]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[28]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, 신청품은 대체가능요법인 “pyrazinamide+kanamycin+prothionamide+cycloserine″과 병용투여하는 요법으로 대체가능요법의 대체로 재정소요금액은 연도별 절대재정소요금액만큼 증가할 것으로 예상됨[29].

○ 제외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일, 이태리에 등재되어 있음.

Reference

1) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases
2) Harrison's Principles of Internal Medicine 18 ed
3) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12 ed
4) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases
5) Manson's Tropical Diseases
6) Harrison's Principles of Internal Medicine 18 ed
7) Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice
8) 결핵진료지침 개정위원회/대한결핵 및 호흡기학회/질병관리본부, 결핵진료지침(2014)
9) World Health Organization, Treatment of Tuberculosis guidelines, 4 ed
10) World Health Organization, The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis- interim policy guidance
11) Provisional CDC Guidelines for the Use and Safety Monitoring of Bedaquiline Fumarate (Sirturo) for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis - centers for disease control and prevention
12) American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis
13) Canadian Tuberculosis Standards 7th edition(2013)
14) 결핵진료지침 개정위원회/대한결핵 및 호흡기학회/질병관리본부, 결핵진료지침(2014)
15) Diacon AH et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. N Engl J Med. 2014;371:723-32.
16) Diacon AH et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2009;360:2397-405.
17) Diacon AH et al. Antimicrob. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. Agents Chemother. 2012;56(6):3271-6.
18) FDA 리뷰 공개 자료. A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB.
19) 대한결핵 및 호흡기학회([redacted])
20) 대한감염학회([redacted])
21) 퀴놀론계 약제 중 결핵에 허가된 약제는 없음.
22) 신청품의 대체가능한 약제는 없으며, 단독으로 사용할 수 있는 약제가 아니므로 기존 치료요법에 신청품을 추가하는 디자인으로 임상이 진행되었음. 대한결핵 및 호흡기학회([redacted]), 대한감염학회([redacted]).
23) 스트렙토마이신은 일차약제로 장기간 사용되어 내성이 상대적으로 흔하며 이독성의 발생빈도가 높음. 또한 약제감수성 검사의 신뢰도가 낮기 때문에 비록 감수성으로 나온다고 하더라도 다제내성 결핵 치료에 추천되지 않음. 카프레오마이신은 고가이고 현재 국내에서 처방이 제한되어 있으며, 아미카신은 주로 정주로 사용해야 하는 단점이 있음. 그러므로 다제내성결핵의 치료에서 주사제는 일반적으로 카나마이신을 우선 사용할 것을 권고함. (결핵 진료지침 2014)
24) 식약처 허가사항에 따른 신청약제 최대 투약 기간으로 비교함. 대체약제는 24주 이후에도 쓰일 가능성이 있으므로 투여 기간에 따라 투약 비용의 변동 가능성이 있음.
25) '동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)'

26) 해당 적응증의 대상환자수는 EDI 청구환자수, 학회의견, 제약사 추정 등을 고려하여 범위로 제시함.
- EDI 청구 환자수: [redacted]명(2013년)[[redacted] 상병으로 cycloserine, kanamycin, prothionamide, pyrazinamide 약제를 동시에 청구한 환자수]. 약제를 고려하지 않았을 때, [redacted] 상병으로 청구한 환자수는 [redacted]명(2013년)임.
- 학회의견: 대한감염학회 2013년 신규환자인 [redacted]명 중 절반인 [redacted]명으로 예상
- 제약사 추정방법: 통계청 장래 인구 추계에 국가결핵관리 계획 중 TB zero 정책 달성을 가정(2020년까지 인구 10만명 당 50명으로 줄임)했을 때의 인원에 MDR-TB/TB 환자 비율을 곱하고, 이 중 폐 외 다제내성 결핵 환자를 제외하고, 전체 MDR 환자 중 active drug 3개 이상일 확률을 곱한 다음, 기존 치료가 잘 안되는 MDR-TB 환자 분율과 신청품의 시장 점유율 반영하여, 2013년 기준 [redacted]명으로 추정함.

27) 제약사제출 예상사용량 (신청품의 점유율을 15-17년도:[redacted]%, 18-20년도:[redacted]%로 가정)

28) 절대재정소요금액 = 제약사제시 예상사용량 x 신청약가

29) 재정증감분=(신청품의 투약비용-대체약제 투약 비용) X (신청품 예상사용량)