약제 요양급여의 적정성 평가 결과

eliglustat tartrate (as eliglustat 84.4mg)

(세레델가캡슐84밀리그램, ㈜젠자임코리아)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1캡슐 중 eliglustat 84.4mg

☐ **효능 효과 :**

- CYP2D6 느린 대사자(PM), 중간 대사자(IM) 혹은 빠른 대사자(EM)로서 1형 고셔병(GD1) 성인 환자의 장기간의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2017년 제11차 약제급여평가위원회 : 2017년 9월 13일

- 약제급여기준소위원회 심의일 : 2017년 6월 21일

※ 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 “CYP2D6 느린 대사자(PM), 중간 대사자(IM) 혹은 빠른 대사자(EM)로서 1형 고셔병(GD1) 성인 환자의 장기간의 치료”에 허가받은 약제로, 대체약제와 효과가 유사하고 소요비용이 대체약제보다 저렴하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의 [redacted][1]) 이하로 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “CYP2D6 느린 대사자(PM), 중간 대사자(IM) 혹은 빠른 대사자(EM)로서 1형 고셔병(GD1) 성인 환자의 장기간의 치료”에 허가 받은 약제로, 현재 해당 적응증에 사용할 수 있는 “imiglucerase, velaglucerase”가 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 1형 고셔병(GD1)에 허가받은 경구제로 β-glucocerebrosidase 효소의 기질이 합성되는 것을 막는 기질 감소 요법(Substrate reduction therapy, SRT) 치료제임.[2)3)4)]
- 신청품은 교과서[5)6)7)]와 임상진료지침[8)9)10)]에서 고셔병의 치료제로 언급되고 있음.
- **[ENCORE][11)]** 3년 이상 ERT 치료를 받아 고셔병의 치료목표[12)]에 도달한 만 18세 이상 성인 환자(n=160)을 대상으로 신청품과 imiglucerase를 비교한 비열등 임상시험 결과,
  - 1차 평가지표인 혈액학적 변수와 각 장기의 용적이 안정화[13)]된 환자의 백분율(%)에서 신청품군은 imiglucerase군 대비 비열등성을 입증하였음. (비열등마진: -25%, PP분석: 85% vs 94%, [95% CI] -17.6 to 4.2, ITT분석: 83% vs 91%, [95% CI] -17.1 to 5.1)
    - ✓ 복합 변수를 구성하는 각 개별 평가변수 관련하여, 혈소판 수치, 비장 용적, 간 용적 관련하여 신청품군과 imiglucerase군간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었고(P>0.2), 헤모글로빈 농도 관련하여, 신청품군과 imiglucerase군간 차이의 신뢰구간의 하한치(-5.2g/L)는 임상적으로 의미있는 수치가 아님.

- 대부분의 부작용은 심각하지 않았고 경증 또는 중등도였음.

- **[관찰연구결과]**[14] ENCORE 임상시험의 관찰연구 결과, ENCORE 임상시험 이후 eliglustat 치료를 지속한 고셔병 환자(n=157)들은 복합 평가변수 및 개별 평가변수 모두에서 4년까지 임상적인 안정성을 유지하였으며, 평균 10년간의 효소 치료를 통해 달성한 baseline 수치로부터 임상적으로 의미 있는 변화는 없었음.

- **[ENGAGE]**[15] 치료를 받지 않은 만16세 이상의 제1형 고셔병 환자(n=40)를 대상으로 신청품과 위약을 비교한 임상시험 결과,

  - 1차 평가지표인 비장용적 변화율에서 신청품군은 27.77% 감소(95% CI, -32.57% to -22.97%)하였고 위약군은 2.26% 증가(95% CI, -2.54% to 7.06%)하여 신청품군에서 위약군 대비 유의한 개선을 보였음.(treatment difference -30.03%, 95% CI, -11.37% to -1.91%; P=0.007)

  - 2차 평가지표인 헤모글로빈수치, 간 용적, 혈소판 수에서 신청품군은 위약군 대비 유의한 개선을 보였음.

    ✓ 헤모글로빈수치: 신청품군은 0.69g/dL 증가하였고 위약군은 0.54g/dL 감소하여 군간 차이는 1.22g/dL(95% CI, 0.57g/dL to 1.88g/dL, P<0.001)로 신청품군에서 유의한 개선을 보였음.

    ✓ 간 용적: 신청품군은 5.2% 감소하였고 위약군은 1.4% 증가하여 군간 차이는 -6.64%(95% CI, -11.37% to -1.91%, P<0.007)로 신청품군에서 유의한 개선을 보였음.

    ✓ 혈소판 수: 신청품군은 32.0% 증가하였고 위약군은 9.1% 감소하여 군간 차이는 41.06%(95% CI, 23.95% to 58.17%, P<0.001)로 신청품군에서 유의한 개선을 보였음.

- 사망이나 심각한 이상반응은 없었고, 모든 TEAE(treatment-emergent adverse event)는 경증-중등도였음.

- 관련 학회에서는, 신청품은 임상시험을 통해 ERT 대비 비열등성을 입증하였으며, 경구제라는 편리함이 있어 2주마다 주사를 맞지 않아도 되는 편의성 개선의 이점을 가지고 있어, 환자의 삶의 질 향상에 기여할 수 있다는 의견을 제시하였음.[16][17]

○ 비용 효과성

- 신청품은 “CYP2D6 느린 대사자(PM), 중간 대사자(IM) 혹은 빠른 대사자(EM)로서 1형 고셔병(GD1) 성인 환자의 장기간의 치료”에 허가받은 약제로, 현행 급여기준에서 고셔병의 1차 치료제로 인정되고 있는 imiglucerase, velaglucerase를 대체 가능 약제로 선정함.

- 신청품은 대체약제와 효과가 유사하고[18], 신청품의 일일 투약비용([redacted]원)은 대체약제의 일일 투약비용([redacted]원) 대비 저렴하므로 비용효과적임.
  - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 [redacted]원/캡슐임.
  - 신청품의 약가협상생략기준금액은 [redacted]원/캡슐임.[19]

○ 재정영향

- 신청품의 대상 환자수는 약 [redacted]명이고[20], 제약사 제시 예상사용량[21]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[22]은 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이며, imiglucerase, velaglucerase의 대체로 재정소요금액은 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원 감소할 것으로 예상됨.[23]

※ 신청품의 대상 환자수 및 연간 투여횟수 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음

○ 제 외국 약가집 수재현황

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

Reference

1) [redacted]
2) Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood Eighth Edition(2015)
3) Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics Sixth Edition(2013)
4) Rheumatology Sixth Edition(2015)
5) Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood Eighth Edition(2015)
6) Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics Sixth Edition(2013)
7) Rheumatology Sixth Edition(2015)
8) Paige Kaplan et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children, Eur J Pediatr (2013) 172:447 - 458
9) Nadia Belmatoug et al. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. Eur J Intern Med (2016) Aug 10.
10) Young Bae Sohn et al. Substrate reduction therapy as a new treatment option for patients with Gaucher disease type 1: A review of literatures. J Genet Med 2016;13(2):59-64
11) Richard G et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis – Results of Two Phase 3 Trials. N Engl J Med 2014;371:326-38.
12) 1)헤모글로빈 농도 : (여성)110g/L이상, (남성)120g/L이상, 2)혈소판 수 : 100x109/L이상, 3)비장 용적이 정상치의 10배 미만이거나 무작위 배정 전 비장전절제술을 받은 지 3년이 초과, 4)간 용적이 정상치의 1.5배 미만, 5)뼈의 위기(bone crisis)나 증상성 골 관련 질환(1년 이내에 골괴사로 인한 통증이나 병적골절)이 없음
13) 1)헤모글로빈 농도 : 15g/L이상 감소하지 않음, 2)혈소판 수 : 25%이상 감소하지 않음, 3)비장 용적: 25% 이상 증가하지 않음, 4)간 용적: 20% 이상 증가하지 않음
14) Cox TM et al. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. Blood. 2017; 129(17): 2375-2383
15) Pramod K et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. JAMA. 2015 Feb 17;313(7):695-706
16) 대한내분비학회([redacted], [redacted])
17) 대한의학유전학회([redacted], [redacted])
18) Cox TM et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2015 Jun 13; 385(9985):2355-62
19) [redacted]
20) 2014-2016년도 EDI 청구 환자수[imiglucerase, velaglucerase을 청구한 만19세 이상 환자수]에서 CAGR을 산출하여 당해연도(2017년도) 기준 대상 환자수를 산출함.
21) 제약사 제출 예상 사용량 (1차년도:[redacted]캡슐, 2차년도:[redacted]캡슐, 3차년도:[redacted]캡슐)
22) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 x 신청약가
23) 재정증감액 = (신청약가-신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 가중평균가) x 제약사 제출 예상 사용량