약제요양급여의 적정성 평가 결과

carglumic acid 200mg

(카바글루확산정200밀리그램, (주)삼오제약)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 carglumic acid 200mg

☐ **효능 효과 :**

- NAGS(N-acetylglutamate synthase) 결핍 또는 이소발레르산혈증 또는 메틸말론산혈증 또는 프로피온산혈증으로 인한 고암모니아혈증

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2014년 제6차 약제급여평가위원회: 2014년 6월 5일

2014년 제9차 약제급여평가위원회: 2014년 9월 4일[재평가]

- 급여기준 자문위원회 심의일: 2014년 2월 13일

※ 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 “NAGS(N-acetylglutamate synthase) 결핍 또는 이소발레르산혈증 또는 메틸말론산혈증 또는 프로피온산혈증으로 인한 고암모니아혈증”에 허가받은 약제로, 임상적 필요성 등을 고려 시 급여의 적정성이 있음.

- “NAGS(N-acetylglutamate synthase) 결핍으로 인한 고암모니아혈증”에 투여 시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당함.
- “이소발레르산혈증 또는 메틸말론산혈증 또는 프로피온산혈증으로 인한 고암모니아혈증”의 경우, 비용분석 결과 질환의 중증도 및 희귀성 등을 고려 시 비용 효과성이 수용 가능함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “NAGS(N-acetylglutamate synthase) 결핍 또는 이소발레르산혈증 또는 메틸말론산혈증 또는 프로피온산혈증으로 인한 고암모니아혈증”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환[1]이고, 생존을 위협할 정도의 심각한 질환으로,
  - “NAGS(N-acetylglutamate synthase) 결핍으로 인한 고암모니아혈증”의 경우 현재 대체가능한 약제(또는 치료법)가 등재되어 있지 않으며, 생존기간 연장 등에 대한 자료는 없으나, 대상 환자가 국내 1명인 극히 희소한 질환으로 근거 생성이 곤란한 점 및 해당 환자에 신청품 투여 시 정상 혈중 암모니아 농도 및 정상 발달 상태를 유지한 보고서 등을 고려 시 진료상 반드시 필요한 약제로 인정 가능함.
  - “이소발레르산혈증 또는 메틸말론산혈증 또는 프로피온산혈증으로 인한 고암모니아혈증”에 투여 시, 생존기간 연장 등 임상적으로 의미 있는 개선을 입증하지 못한 점, 해당 질환에 투석 등의 치료법이 등재되어 있는 점 등을 고려 시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 암모니아 분해 과정인 요소회로에서 조효소로 작용하는 carbamoyl

phosphate synthase(CPS-1)의 activator인 N-acetyl glutamate의 구조적 유사체임.[2)]

- 교과서[3)4)]에서는 NAGS 결핍증으로 인한 고암모니아혈증의 치료제로서 신청품이 언급되고 있으나, 이소발레르산혈증 또는 메틸말론산혈증 또는 프로피온산혈증으로 인한 고암모니아혈증에 신청품에 대한 언급은 없음.

- 임상진료지침[5)6)7)]에서 NAGS 결핍증으로 인한 고암모니아혈증의 치료제로서 추천하고 있으며, 유기산혈증으로 인한 고암모니아혈증이 나타날 경우 혈액투석과 더불어 신청품을 투여할 것을 권고함.

- NAGS결핍증으로 인한 고암모니아혈증에 신청품을 투여한 case reports[8)] [redacted].

  - [redacted].

- 국내 NAGS결핍증 환자 [redacted]명에 신청품을 약 [redacted] 투여한 추적관찰 보고서[9)10)] [redacted].

- 유기산혈증으로 인한 고암모니아혈증에 신청품을 투여한 환자에 대한 multi-center, observational, retrospective data collection and analysis[11)12)]에서 [redacted].

  - [redacted].

  - [redacted]

[redacted].

- 학회 의견[13][14]에 따르면 신청품은 NAGS결핍증으로 인한 고암모니아혈증의 유일한 치료제이며, 이소발레르산혈증 또는 메틸말론산혈증 또는 프로피온산혈증으로 인한 고암모니아혈증 응급상황의 경우 빠르게 혈중 암모니아농도를 교정할 수 있음.

○ 비용 효과성

- NAGS 결핍증으로 인한 고암모니아혈증의 경우 대체약제는 없음.
- "이소발레르산혈증 또는 메틸말론산혈증 또는 프로피온산혈증으로 인한 고암모니아혈증"의 경우 교과서[15][16][17] 및 가이드라인[18][19], 학회 의견[20][21], 급여기준자문위원회 자문 결과[22] 및 관련 문헌[23][24][25][26][27][28][29][30][31][32] 등을 근거로 지속적정정맥혈액여과(CVVH), 지속적정정맥혈액투석(CVVHD)이 신청품과 대체 가능함.
- 투약비용은 "NAGS 결핍증으로 인한 고암모니아혈증"의 경우 [redacted]원/년이고, "이소발레르산혈증 또는 메틸말론산혈증 또는 프로피온산혈증으로 인한 고암모니아혈증"에 투여하는 경우 치료기간[33] 당 [redacted]원으로 대체행위 비용인 [redacted]원~[redacted]원에 비해 고가임.
- "이소발레르산혈증 또는 메틸말론산혈증 또는 프로피온산혈증으로 인한 고암모니아혈증"을 대상으로 한 신청품의 약제비와 입원비 등을 포함한 총 소요비용을 고려한 비용분석 자료 검토 결과, 분석 대상 인구집단, 비용 추정 자료원, 치료기간, 중환자실 비용, 대체행위의 부대비용 등의 불확실성이 존재함.
  - 제약사에서 제출한 경제성평가자료는 「의약품 경제성평가지침」에 근거하여 작성되지 않음.
  - 기본분석[34][35][36][37]결과 신청품의 치료기간 당 총 소요비용은 [redacted]원, 비교대안은 [redacted]~[redacted]원이며, 민감도 분석결과[38] 신청품은 [redacted]~[redacted]원, 비교대안은 [redacted]~[redacted]원임.

○ 재정 영향[39]

- 해당 적응증의 대상 환자수[40]는 약 [redacted]명이고, 제약사 제시 예상 사용량[41]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[42]은 1차년도에 약[redacted]원, 3차년도 약[redacted]원으로 예상됨.

▪ 대상환자수, 치료기간 및 투여량 등에 따라 재정영향이 변경될 수 있음

○ 제 외국 등재 현황

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

Reference

1) 2013년 희귀난치성 질환자 의료비지원사업 대상 질환에 해당함
2) Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice , 5th Edition(2012), Chapter 33 Inborn Errors of Urea Synthesis
3) Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice , 5th Edition(2012), Chapter 33 Inborn Errors of Urea Synthesis
4) Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed(2011). 79.12 Urea Cycle and Hyperammonemia (Arginine, Citrulline, Ornithine)
5) British Inherited Metabolic Disease Group Guideline(BIMDG) - UNDIAGNOSED HYPERAMMONAEMIA, Last reviewed in Jun 2013
6) British Inherited Metabolic Disease Group Guideline(BIMDG)- HYPERAMMONAEMIA: UREA CYCLE DISORDERS (NAGS deficiency), Last reviewed in May 2013
7) British Inherited Metabolic Disease Group Guideline(BIMDG) - Management of a baby at risk of an ORGANIC ACIDAEMIA at birth, last reviewed May 2013
8) 미국 FDA 허가당시 제출된 미발간 제약사 내부 자료. [redacted]
9) [redacted]
10) [redacted]
11) EMEA 허가당시 제출된 미발간 제약사 내부 분석 자료. [redacted]
12) [redacted]
13) 대한소아과학회 ([redacted])
14) 대한의학유전학회 ([redacted])
15) Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed(2011), Chapter 79 Defects in Metabolism of Amino Acids - Valine, Leucine, Isoleucine, and Related Organic Acidemias
16) Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice, 5th(2012), Chapter 32 Aminoacidemias and Organic Acidemias - Organic Acidemias
17) HARRISON's Principles of Internal Medicine, 18th. Chapter 364. Inherited Disorders of Amino Acid Metabolism in Adults
18) British Inherited Metabolic Disease Group Guideline(BIMDG) - UNDIAGNOSED HYPERAMMONAEMIA, Last reviewed in Jun 2013
19) British Inherited Metabolic Disease Group Guideline(BIMDG) - Management of a baby at risk of an ORGANIC ACIDAEMIA at birth, last reviewed May 2013
20) 대한소아과학회([redacted])
21) 대한의학유전학회([redacted])
22) 급여기준자문위원회(2014년 2월13일)
23) 박지민. 소아의 지속적 신대체요법. 대한소아신장학회지 제13권 제2호 2009년
24) 임연정 등. 소아에서 지속적 신대체요법의 치료 결과. Korean Journal of Pediatrics Vol. 48, No. 1, 2005

25) 이병섭. Continuous Renal Replacement Therapy in Neonates. Neonatal Med. 2013 Feb;20(1): 12-19. Korean.
26) Arbeiter AK et al. Continuous venovenous haemodialysis (CVVHD) and continuous peritoneal dialysis (CPD) in the acute management of 21 children with inborn errors of metabolism. Nephrol Dial Transplant. 2010 Apr;25(4):1257-65.
27) Schaefer F et al. Dialysis in neonates with inborn errors of metabolism. Nephrol Dial Transplant. 1999 Apr;14(4):910-8.
28) Picca S et al. Extracorporeal dialysis in neonatal hyperammonemia: modalities and prognostic indicators. Pediatr Nephrol. 2001 Nov;16(11):862-7.
29) Yi-Chun Lai et al. High-Volume Continuous Venovenous Hemofiltration as an Effective Therapy for Acute Management of Inborn Errors of Metabolism in Young Children. Blood Purif 2007;25:303 - 08
30) Westrope C et al. Continuous hemofiltration in the control of neonatal hyperammonemia: a 10-year experience. Pediatr Nephrol. 2010 Sep;25(9):1725-30.
31) Symons JM et al. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. Clin J Am Soc Nephrol. 2007 Jul;2(4):732-8.
32) 장원경 등. 메틸말로닌산혈증에 의한 신생아 고암모니아혈증에서 지속적정정맥투석여과법 시행 1례. 대한소아신장학회지 2003년 7권 1호 p.96~102
33) [redacted]
34) [redacted]
35) [redacted]
36) [redacted]
37) CVVHD, CVVH 가중평균단가에 상급종합병원의 종별가산율 30% 가산함.
38) 중환자실 입원비용을 상급종합병원 소아, 성인 중환자실비용을 각각 적용했을 경우 가정하여 분석함.
39) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
40) NAGS 결핍증은 희귀 질환으로 한국인에 대한 유병율 자료나 통계자료가 존재하지 않음. 다만, [redacted]임. 유기산혈증의 경우 [redacted].
41) 제약사 제출 예상사용량 (1차년도; [redacted]정, 2차년도: [redacted]정, 3차년도: [redacted]정)
※ [redacted]
42) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 연도별 예상사용량 × 신청약가