약제 요양급여의 적정성 평가 결과

levetiracetam 500mg

(케프라주사, 한국유씨비제약(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 바이알(5ml)중 levetiracetam 500mg

☐ **효능 효과 :**

레비티라세탐 주사제는 경구투여가 일시적으로 불가능한 환자에 투여한다.

1. 단독요법
   처음 간질로 진단된 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(16세 이상)

2. 부가요법
- 기존 1차 간질치료제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(16세 이상)
- 소아 간대성 근경련 간질(Juvenile Myoclonic Epilepsy)환자의 근간대성 발작의 치료(16세 이상)
- 특발성 전신성 간질(Idiopathic Generalized Epilepsy)환자의 1차성 전신 강직-간대발작의 치료(16세 이상)

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2015년 제10차 약제급여평가위원회 : 2015년 9월 3일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

☐ 비급여

○ 신청품은 “경구투여가 일시적으로 불가능한 환자의 간질발작치료에 단독 및 부가요법”으로 허가[1]받은 약제로, 대체약제 대비 효과가 유사하나, 소요비용이 대체약제보다 고가로 비용효과적이지 않으므로 비급여함.

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액([redacted]원/vial) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있음.
- 아울러, 약가협상생략기준금액([redacted]) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 ‘경구투여가 일시적으로 불가능한 환자의 간질발작치료에 단독 및 부가요법’에 허가[2]받은 약제로, 신청품의 대상 질환은 동일 적응증에 허가받은 약제가 등재되어 있어 대체가능성 등을 고려시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 Synaptic vesicle protein 2A(SV2A)에 결합하여 간질발작을 억제하는 주사 제형의 간질발작 치료제로, 경구제가 기등재되어 있으며, 신청품의 효과 등 허가사항은 경구제와 생체이용률 유사성에 근거함[3]
- 신청품은 교과서 및 임상진료지침에서 단독요법(부분발작) 및 부가요법(부분발작, 근간대성발작, 전신 강직-강대발작)으로 사용하도록 추천되고 있음[4][5][6]
- 뇌전증 치료제는 교과서[7]및 가이드라인[8]에서 기존약제(The traditional AEDs[9])와 새로운 약제(The newer AEDs)로 구분되고 있으며, 신청품 등이 속한 새로운 약제(The newer AEDs)는 기존약제(The traditional AEDs) 대비 효과가 유사하고 내약성이 좋은 것으로 언급됨[10]
  - ✓ 학회의견에 따르면 신청품은 기존의 주사용 항전간제에서 나타나는 이상반응이 나타나지 않고 약물-약물간 상호작용이 적게 나타나며, 간에서 대사가 거의 일어나지 않으므로 중증의 발작환자에게 약물을 사용 시 다른 약물과의 상호작용에 대한 우려 없이 안전하게 사용할 수 있음[11]
- 건강한 피험자(n=18)를 대상으로, IV 레비티라세탐 1500mg 단회용량과 경구 레비티

라세탐(3정x500mg) 투여 시의 생체이용률을 평가하고, IV 레비티라세탐 1,500mg 반복투여 시 약동학 및 내약성을 위약과 비교한 결과[12], 단회투여 후, IV 레비티라세탐 및 경구용 레비티라세탐의 Cmax(각각 50.5μg/mL과 47.7μg/mL)와 AUC(392.4μg·h/mL과 427.9μg·h/mL)는 유사하였으며, 반복투여 후 48시간 이내에 항정상태에 도달함

- ✓ 단회투여 후, IV 주입과 경구용 정제는 Cmax(각각 50.5μg/mL과 47.7μg/mL)와 AUC(392.4μg·h/mL과 427.9μg·h/mL) 면에서 유사하고, IV/경구 비율에 대한 기하평균은 AUC의 경우 92.2(90% CI, 89.0-95.6), Cmax의 경우 103.7(90% CI, 91.6-117.4)임
- ✓ IV 반복투여 후, 48시간 이내에 항정상태에 도달하였고, 단회투여 및 반복투여 후의 AUC 및 AUCτ는 유사하였으며,(각각 389.4 [77.6]μg·h/mL 및 371.9 [80.9] μg·h/mL) AUC(Day 1)에 대한 AUCτ(Day 7)의 기하평균 비율은 95.2(90% CI, 89.6-101.2)였음
- ✓ 최고 혈중농도는 LEV 투여 3시간 후에 도달하였고, Cmin은 투여 첫 날 이후 거의 안정하게 유지됨.
- ✓ 단회투여 후 나타난 중등도의 인플루엔자 유사질환 1증례를 제외하고, 연구자는 모든 이상반응을 경미한 것으로 판단하였고, 약물과 관련이 없었음. 중대한 이상반응은 없었고, 치료를 중단한 피험자도 없었으며, 실험실적 수치에서 임상적으로 관련된 변화나 이상은 관찰되지 않았음

- 부분 발작이 있는 16~65세의 남성 및 여성 성인 환자(n=25)를 대상으로, 적정 경구용량(500~1500mg)에서 정맥주사용 레비티라세탐(IV LEV)으로 1일 2회 15분간 변경 주입하여 부가요법의 내약성을 4일간 평가한 다기관, 무작위배정, open-label 시험결과[13], 경구투여 및 IV 투여 후 12-hour-정상화된 혈중농도(평균±표준편차)는 각각 93±45μM 및 80±46μM이었음. [IV/oral ratio (mean±SD), 82±26%; n=25]
  - ✓ 11명(44%)이 1건 이상의 치료관련 이상반응(TEAE)을 경험하였고, 모든 AEs의 중증도는 경미 또는 중등도로 판정됨
  - ✓ 5명(20%)은 시험약과 관련된 TEAEs를 경험하였으나, 중대한 AEs 또는 사망은 보고되지 않음
  - ✓ 발작 악화와 관련된 AEs는 보고되지 않았고, AEs로 인해 시험을 중단한 피험자는 없었음

○ 비용 효과성

- 해당 적응증에 사용되는 phenytoin, sodium valproate를 신청품의 대체약제로 선정함.
- 치료기간([redacted])당 소요비용 비교시, 신청품은 [redacted]원, 대체약제 가중 소요비용은

[redacted]원로서 신청품은 대체약제 대비 고가임.

- 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 [redacted]원/vial 임.
- 신청품의 약가협상생략기준금액은[redacted]원/vial 임.

○ 재정 영향[14)]

1) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수는 약 [redacted]명[15)]이고, 제약사제출 예상사용량[16)]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[17)]은 1차년도에 약 [redacted]억원, 3차년도에 약 [redacted]억원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted]억원, 3차년도에 약 [redacted]억원 증가될 것으로 예상됨[18)]

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[19)]은 1차년도에 약 [redacted]억원, 3차년도에 약 [redacted]억원이 되고, 대체약제로 인한 재정증분은 없음.
  - 다만, 환자 수, 대체약제 가격 변동 등에 따라 변동 가능함.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 프랑스[20)], 독일, 이태리, 스위스[21)], 영국, 미국에 등재되어 있음.

Reference

1) <케프라주사의 허가사항, 효능·효과>

레비티라세탐 주사제는 경구투여가 일시적으로 불가능한 환자에 투여한다.
1. 단독요법
처음 간질로 진단된 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(16세 이상)
2. 부가요법
- 기존 1차 간질치료제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(16세 이상)
- 소아 간대성 근경련 간질(Juvenile Myoclonic Epilepsy)환자의 근간대성 발작의 치료(16세 이상)
- 특발성 전신성 간질(Idiopathic Generalized Epilepsy) 환자의 1차성 전신 강직-간대 발작의 치료(16세 이상)

2) <케프라주사의 허가사항, 효능·효과>

레비티라세탐 주사제는 경구투여가 일시적으로 불가능한 환자에 투여한다.
1. 단독요법
처음 간질로 진단된 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(16세 이상)
2. 부가요법
- 기존 1차 간질치료제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료(16세 이상)
- 소아 간대성 근경련 간질(Juvenile Myoclonic Epilepsy)환자의 근간대성 발작의 치료(16세 이상)
- 특발성 전신성 간질(Idiopathic Generalized Epilepsy) 환자의 1차성 전신 강직-간대 발작의 치료(16세 이상)

3) FDA Approved Labeling Text March 2015
4) Goldman's Cecil Medicine, Twenty-Fourth Edition, 2283-2294. CHAPTER 410 THE EPILEPSIES
5) The Epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2012. p23-35
6) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 9e > Chapter 40. Epilepsy
7) 임상뇌전증학 개정판 (2013)
8) National Institute of Neurological Disorders and Stroke of the National Institutes of Health(2002)
9) antiepileptic drugs
10) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 9e > Chapter 40. Epilepsy
11) 대한뇌전증학회([redacted])
12) Ramael et al. Single-Dose Bioavailability of Levetiracetam Intravenous Infusion Relative to Oral Tablets and Multiple-Dose Pharmacokinetics and Tolerability of Levetiracetam Intravenous Infusion Compared with Placebo in Healthy SubjectsClin Ther. 2006 May;28(5):734-44.
13) Baulac et al. Levetiracetam Intravenous Infusion as an Alternative to Oral Dosing in Patients with Partial-Onset Seizures.Epilepsia. 2007 Mar;48(3):589-92.
14) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
15) [redacted]
16) 제약사제출 예상사용량 (1차년도:[redacted]vial, 2차년도:[redacted]vial, 3차년도:[redacted]vial)
17) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량(vial) × 신청약가
18) 재정증감액=(신청약가-대체약제의 가중평균가) × 제약사 제시 예상사용량
19) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 × 대체약제 가중평균가

20) 제품은 수재되어 있으나 약가는 검색되지 않음
21) 제품은 수재되어 있으나 약가는 검색되지 않음