# 약제 요양급여의 적정성 평가 결과

## sapropterin dihydrochloride 100mg

(디테린정100mg, 알보젠코리아㈜)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- sapropterin dihydrochloride 100mg

☐ **효능 효과 :**

- 테트라하이드로비옵테린(tetrahydrobiopterin, BH4)에 반응하는 페닐케톤뇨증의 환자의 혈중 페닐알라닌 농도 감소

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

**2016년 제10차 약제급여평가위원회 : 2016년 8월 4일**
**2016년 제12차 약제급여평가위원회 : 2016년 9월 22일**

- 약제 급여기준 소위원회 : 2016년 4월 20일

※ 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 “테트라하이드로비옵테린 반응성 페닐케톤뇨증의 환자의 혈중 페닐알라닌 농도 감소”에 허가받은 약제로 임상적 필요성이 있음.

○ 대체약제(치료법 포함)가 없고 대상환자가 소수로 근거생산이 곤란한 경우에 해당하며, 제외국 3개국 이상에 등재되어 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당하고, A7 조정가 중 최저가보다 저가이므로 급여의 적정성이 있음.

## 나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 ‘테트라하이드로비옵테린 반응성 페닐케톤뇨증 환자의 혈중 페닐알라닌 농도 감소’에 허가받은 약제로, 현재 제출된 임상자료로는 생존기간 연장에 상당하는 임상적 개선이 불분명 함 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 주성분이 sapropterin으로 BH4의 합성형으로 페닐알라닌수산화효소의 보조인자로 작용하여 페닐케톤뇨증 환자에서 결손된 페닐알라닌수산화효소의 활성을 증가시켜, 손상된 페닐알라닌 대사기능을 회복시키며[1], 테트라하이드로비옵테린 반응성 페닐케톤뇨증의 환자의 혈중 페닐알라닌 농도 감소에 사용하도록 허가받은 약제임.

- 교과서[2]에서 페닐알라닌 수산화효소(PAH)의 조효소인 BH4의 경구투여는 PAH 결핍 환자의 혈중 페닐알라닌 농도를 감소시키며, 환자별로 유전자형에 따라 BH4 반응성을 예측할 수는 없다고 언급함. BH4를 10mg/kg/day로 투여 시, 일반적으로 40%의 환자에서 페닐알라는 농도를 감소시킴.

- 또한, 혈중 페닐알라닌 농도가 10mg/dL(600μmol/L) 이상이면 즉시 low-phenylalnanine diet를 실시해야 하며, 혈중 페닐알라닌 농도는 6mg/dL(360μmol/L) 이하로 유지되어야 한다고 언급하고 있음.

- 페닐케톤뇨증으로 진단받은 8세 이상의 BH4 반응성이 있는 환자[3]를 대상(1일 1회, 10mg/kg/day 경구투여)으로 한 무작위배정, 다기관, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험[4]에서 Sapropterin군 42명, 대조군 47명에게 Sapropterin 및 위약을 6주간 경구투

여[5]한 결과,

- Sapropterin군을 투여받은 환자의 44%(18/41, 95%CI 28-60), 대조군의 9%(4/47, 95%CI 2-20)에서 baseline 대비 혈중 페닐알라닌 농도가 30% 이상 감소하였음(p=0.0002).
- 일차평가지표인 baseline[6]부터 6주 후 혈중 페닐알라닌 농도변화의 평균값은 Sapropterin군이 -235.9(257.0)μmol/L, 위약군이 2.9(239.5)μmol/L 이었음(p<0.0001).
- Sapropterin군에서 혈중 페닐알라닌 농도의 평균값이 600μmol/L 이하인 환자의 비율은 baseline 7/41(17%)에서 22/41(54%, 95% CI 38-69)로 증가하였고, 대조군의 경우 9/47(19%)에서 11/47(23%, 95% CI 11-36)으로 증가하였음.
- 안전성 평가변수인 이상반응은 신청품군에서 51%, 위약군의 72%에서 나타났고, 가장 흔하게 나타나는 이상반응은 상기도감염, 두통, 구토, 복통, 설사, 발열이었음.

- 페닐케톤뇨증으로 진단받은 4~12세의 소아 환자 중, phenylalanine tolerence가 1000mg/day 이하이고 혈중 페닐알라닌 농도가 480μmol/L 이하인 환자를 대상(1일 1회, 20mg/kg/day 경구투여)으로 실시한 무작위배정, 다기관, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험[7]에서 Sapropterin군 33명, 대조군 12명에게 신청품 및 위약을 10주간 경구투여[8]한 결과,
  - baseline[9]부터 10주 후 phenylalanine tolerence는 Sapropterin군이 20.9(15.4)mg/kg/day (95% CI: 15.4~26.4, p<0.001) 증가하였고, 위약군에서 2.9mg/kg/day 증가하였음.
  - baseline[10]부터 3주 후 혈중 페닐알라닌 농도의 변화를 측정한 결과, Sapropterin군은 -148.5(134.2)μmol/L (95% CI: -196 to -101, p<0.001)이고 위약군에서는 -96.6(243.6)μmol/L (95% CI: -251 to 58, p=0.2) 이었음.
  - 안전성 평가변수인 이상반응은 Part 1에서 90명 중 28명(31%)에서 발생하였고, 이 중 15명의 환자에서 발생한 이상반응이 sapropterin과 관련이 있다고 나타남. Part 2에서는 이상반응이 45명 중 34명(76%)에서 발생하였고, 심각한 이상반응은 2명이었으나 sapropterin과 관련이 있다고 판단하지 않았음.

- 신청품은 18~45세의 건강한 성인을 대상으로 신청품군(54명), 대조군(쿠반정, 54명)으로 생물학적동등성 시험[11]을 실시하였고, 해당 자료에 대한 검토를 식약처에 요청한 결과, 식약처는 “디테린정100밀리그램(사프롭테린이염산염)의 임상시험결과보고서(생물학적동등성시험 디자인)를 검토한 결과, 대조약(쿠반정)과 동등함” 이라고 회신함[12].

- 관련 학회[13]에서는 신청품은 페닐알라닌 수산화효소(PAH)의 조효소로, 이 조효소가 남아있는 PAH를 활성화시켜 페닐알라닌 대사를 향상시키고 혈액 내 페닐알라닌 농도를 감소시킬 수 있다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 신청품은 ‘테트라하이드로비옵테린 반응성 페닐케톤뇨증 환자의 혈중 페닐알라닌 농도 감소’에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 대체약제는 없음[14].

- 신청품의 1일 투약비용은 [redacted]원임.

- Sapropterin은 “테트라하이드로비옵테린(tetrahydrobiopterin, BH4)에 반응하는 페닐케톤뇨증의 환자의 혈중 페닐알라닌 농도 감소”에 허가받은 약제로 대체 가능한 다른 치료법(약제포함)이 없고, 대상환자가 소수로 근거생산이 곤란하다고 인정되며, 외국조정평균가 산출의 대상국가 중 3개국 이상에 등재된 약제이므로 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당함.

  ▪ A7 조정가 중 최저가 : [redacted]원

○ 재정 영향[15]

- 해당적응증의 대상 환자수는 [redacted]명[16]이고, 제약사 제출 예상사용량[17]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[18]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, 신청품은 대체약제(치료법 포함)가 없으므로 재정소요금액은 연도별 절대재정소요금액만큼 증가할 것으로 예상됨.

  ▪ 다만, 제약사 제출 예상사용량은 1차년도와 3차년도에 사용량이 증가하지 않는다고 가정한 것으로, 신청품은 체중 당 용량이 결정되는 약제이고 지속적으로 투여하는 약제이므로 투여 대상 환자의 성장 및 환자수 변동 등으로 인해 재정영향의 변동 가능성이 있어 재정에 미치는 영향이 불확실한 바, 공단 협상 시 재정 부담 측면에 대한 고려가 필요함.

○ 제 외국 등재 현황

- Sapropterin은 A7 국가 중 미국, 독일, 영국, 이태리, 프랑스, 일본에 등재되어 있음.

## Reference

1) Nelson Textbook of Pediatrics. (2016) Chapter 85: Defects in Metabolism of Amino Acids
2) Nelson Textbook of Pediatrics. (2016) Chapter 85: Defects in Metabolism of Amino Acids
3) 이전 임상시험(PKU-001)에서 baseline 대비 8일째 혈중 페닐알라닌 농도가 30%이상 감소한 환자
4) Harvey L. Levy et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomized placebo-controlled study. Lancet 2007; 370: 504-10
5) 신청품 및 위약 투여 시, 페닐알라닌 식이 제한을 실시하지 않음.
6) 신청품군의 baseline 평균 페닐알라닌 농도는 842.7μmol/L, 대조군은 883.3μmol/L 이었음.
7) Friedrich K. Trefz et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerence in children with phenylketonuria: A phase III, randomized. double-blind, placebo-controlled study. The Journal of Pediatrics, 2009;154:700-7
8) 신청품 및 위약 투여 시, 저페닐알라닌 식이 요법을 실시함.
9) baseline에서의 phenylalanine tolerance는 신청품군이 16.8mg/kg/day, 대조군이 16.3mg/kg/day임.
10) baseline에서의 혈중 phenylalanine 농도는 신청품군이 275.7μmol/L이었음.
11) An open label, balanced, randomized, two-treatment, two-period, two-sequence, single dose, crossover, oral bioequivalence study of Sapropterin Dihydrochloride Soluble Tablets 100 mg (DITERIN), of Dipharma SA (dose 10 mg/kg) Manufactured By Rubicon Research Pvt. Ltd, India comparing with KuvanTM (Sapropterin Dihydrochloride) Soluble Tablets 100 mg (dose 10 mg/kg) of Merck Serono Europe Limited(2015.8.18)
12) 의견요청 회신(디테린정100밀리그램) ([redacted])
13) 대한소아과학회 ([redacted])
14) 현재 신청품과 동일한 성분 및 함량을 가진 의약품으로 식약처 미허가 긴급도입 의약품인 쿠반정이 있음.
15) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
16) 2015년 건강보험 EDI 청구 환자 수
17) 제약사제출 예상사용량 (1차년도 [redacted]정, 2차년도 [redacted]정, 3차년도 [redacted]정)
18) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 × 신청약가