약제 요양급여의 적정성 평가 결과

natalizumab 300mg

(티사브리주, 한국유씨비제약㈜)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 병 중 natalizumab 300mg

☐ **효능 효과 :**

- 다음의 환자군에서 고활성인 재발 이장성 다발성 경화증(RRMS)의 단독 질병완화요법
  - 인터페론 베타 치료에도 불구하고 높은 질병 활성을 나타내는 18세 이상 성인 환자
    : 이들 환자는 인터페론 베타의 완전하고 적절한 치료과정(일반적으로 최소한 1년 이상의 치료)에서 실패한 환자를 말한다. 환자는 치료중 전년도에 최소한 1번 이상의 재발 경험이 있고, 두개골 자기공명영상(MRI)에서 9개 이상의 T2-고강도 병변 또는 1개 이상의 가돌리늄 증진 병변을 보여야 한다. “비반응자(non-responder)”는 전년도에 비해 재발률이 변하지 않거나 증가하는 환자 또는 정도가 심한 재발이 지속되는 환자로 정의된다.
  - 빠르게 진행하는 중증의 재발 이장성 다발성 경화증인 18세 이상 성인 환자
    : 이들 환자는 1년에 2번 이상의 일상생활에 영향을 미치는 재발을 경험하면서 이전의 최근 MRI와 비교해서 T2 병변 부하(lesion load)가 뚜렷하게 증가했거나 뇌 MRI에서 1개 이상의 가돌리늄 증진 병변이 있는 환자로 정의된다.

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2015년 제7차 약제급여평가위원회 : 2015년 6월 4일

- 급여기준자문위원회 심의일: 2014년 9월 25일, 11월 27일

※ 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 “고활성인 재발 이장성 다발성 경화증(RRMS)”에서 단독 질병완화요법으로 허가받은 약제로 이중 “빠르게 진행하는 중증의 재발 이장성 다발성 경화증”에서 비교약제(interferon-β) 대비 연간재발률 및 장애진행률 등 효과면에서 임상적 유용성 개선이 인정되며, 경제성평가 결과 비용 효과성이 인정되므로 급여의 적정성이 있음.

-“인터페론 베타 치료에도 불구하고 높은 질병 활성을 나타내는 환자군(SOT군)”에서는 비교약제(interferon-β) 대비 연간재발률 및 장애진행률 등 효과면에서 임상적 유용성 개선은 인정되나, 대체약제 대비 소요비용이 고가이고 경제성평가 결과 비용 효과성이 불분명하므로 약값전액본인부담하는 것으로 함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “고활성의 재발 이장성 다발성 경화증의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 사용되는 interferon-β, glatiramer acetate 등이 등재되어 있으므로 대체가능성을 고려시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 humanized monoclonal antibody로 주 염증세포인 백혈구 표면의 유착분자(adhesion molecule)에서 α4 인테그린(CD49)에 결합하여 백혈구와 혈관내피세포가 결합하지 못하게 하여 활성화된 T세포가 중추신경계에 들어가는 것을 막음.[1)]

- 신청품은 교과서 등에서 다발성 경화증(RRMS) 환자의 질병완화요법(DMT)으로서 빠른 진행의 다발성경화증(aggressive disease)환자 및 다른 치료제에 실패한 환자의 치료에 추천되고 있음.[2)3)4)5)6)7)]

- RRMS 치료의 일차약제로 IFN-β 제제 또는 glatiramer acetate, fingolimod teriflunomide 등이 추천되며, 그 중 빠르게 진행되는 RRMS의 경우 natalizumab 또는 fingolimod을 권고함. 일차약제에 반응이 불충분하거나 불내성인 경우 이차약제로 natalizumab 또는 fingolimod, mitoxantrone이 추천되고 있음.[8)9)10)] 현재 신청품과 치료적 위치가 동등한 급여 약제는 없음.

- RRMS 환자[11](n=942)를 대상으로 한 24개월간의 무작위, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험 결과, 일차평가변수인 연간 재발률은 natalizumab: 0.26, placebo: 0.81 (p<0.001) 였고, 지속적 장애진행도[12]는 natalizumab: 17%, placebo: 29% (HR=0.58(0.43-0.77), p<0.001) 였음.

  - 이차평가변수에서 natalizumab은 24주 지속적 장애진행도를 유의하게 감소(HR=0.46(0.33-0.64), p<0.001) 시켰으며, T2-조영증강 및 가돌리늄 증진 MRI로 측정된 새로 발견되거나 증가한 병변의 수 모두 유의하게 감소(위약대비 T2: 83%감소, 가돌리늄: 92% 감소, p<0.001)하였음.
  - 가장 흔하게 발생한 부작용은 피로와 알레르기 반응이며, 주사부위 반응(투여 후 2시간 이내 발생)은 natalizumab: 24%, placebo: 18%(p=0.04) 발생하였으며, 면역원성은 natalizumab군 9%에서 항체가 발견되었음.

- 임상시험에 대한 하위군 분석결과[13], natalizumab은 T2 병변 9개 미만 환자를 제외한 모든 하위군에서 위약 대비 유의하게 낮은 연간재발률이 나타났으며, 대부분의 하위군에서 위약 대비 유의하게 지속적 장애 진행도 위험이 감소하였음.

  - 임상시험 참여 전년도에 2회 이상 재발과 가돌리늄 병변 1개 이상인 고활성 재발 MS환자[14]에서 위약대비 natalizumab의 ARR은 81% 감소(0.28 vs. 1.46, p<0.001) 시켰으며, 2년 이후 확인된 12주 지속 장애진행도의 hazard ratio는 0.47(0.24-0.93; p=0.029), 24주 지속 장애진행도의 hazard ratio는 0.36(0.17-0.76; p=0.008) 이었음.

- 임상시험 참여 최소 12개월 전, interferon β-1a를 투여받았음에도 1회 이상 재발이 있었던 RRMS 환자[15](n=1171)를 대상으로 24개월간의 다기관, 무작위, 이중맹검, 평행군 3상 임상시험을 수행한 결과, 일차평가변수인 연간 재발률은 natalizumab+interferon β-1a: 0.38, interferon β-1a: 0.82 (p<0.001) 였고, 지속적 장애진행도는 natalizumab+interferon β-1a: 23%, interferon β-1a: 29% (HR=0.76(0.61-0.96), p=0.02) 였음[16].

  - 이차평가변수에서 natalizumab 병용투여군에서 24주 지속적 장애진행도를 18% 감소(15% vs. 18%) 시켰으나 통계적으로 유의하지 않았으며(p=0.17), T2-조영증강 및 가돌리늄 증진 MRI로 측정된 새로 발견되거나 증가한 병변의 수 모두 유의하게 감소(interferon β-1a대비 T2: 83%감소, 가돌리늄: 89% 감소; p<0.001)하였음.
  - 가장 흔하게 발생한 부작용은 불안, 인두염, 축농증, 하지부종이며, natalizumab 병용투여군에서 PML 발생(2명)이 보고됨. 주사부위 반응(투여 후 2시간 이내 발생)은 natalizumab 병용투여군: 24%, interferon β-1a: 20%(p=0.11) 발생하였으며, 면

역원성은 natlizumab 병용투여군 12%에서 항체가 발견되었음.

- 관련 학회[17]에 의하면, 빠르게 진행하는 중증의 RRMS 및 Interferon-β 치료에도 불구하고 높은 질병 활성을 나타내는 환자에서 국내 허가여부, 임상지침 등 고려 시 natalizumab과 fingolimod가 권고되며, 치료시 임상적인 관해, MRI에서의 활동성 감소, 장애 축적 정도 감소를 목표로 하기 때문에 현재 사용중인 1차 치료제에도 중증도 이상의 재발을 연 1회 이상 보이며 빠르게 신경학적 결손이 진행되는 경우, MRI에서 높은 질병활성도를 보이는 고위험군의 재발 이장성 다발성 경화증 환자에서는 이차 약제로의 교환이 반드시 필요하므로 해당약제는 급여의 적정성이 있다는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- "고활성의 재발 이장성 다발성 경화증(SOT 및 RES 환자군)"에서 치료적으로 동등한 위치의 대체약제는 없으나 임상 현실을 고려시 사용되는 약제(interferon-β, glatiramer, teriflunomide)를 대체약제로 선정함.

- 신청품의 4주 투약비용은 [redacted]원으로, 대체약제의 4주 투약비용인 [redacted]원 보다 고가임.[18][19].

- 경제성평가 결과(비용효용분석), "빠르게 진행하는 중증의 재발 이장성 다발성 경화증(RES군)"에서 신청품은 비교대안인 interferon-β 대비 ICER는 [redacted]~[redacted]원/QALY이고 "인터페론 베타 치료에도 불구하고 높은 질병 활성을 나타내는 환자군(SOT군)"에서 신청품은 비교대안인 interferon-β 대비 ICER가 [redacted]~[redacted]원/QALY임.

○ 재정 영향[20]

- 신청품의 대상 환자수는 정확한 산출이 어려우나, 제약사의 산출 기준을 인용시 RES 환자군 약 [redacted]명, SOT 환자군의 약 [redacted]명으로 추정되며, 제약사의 제출 예상 사용량[21]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[22]은 1차년도에 약 [redacted]억원, 3차년도에 약 [redacted]억원(각 적응증 별로 [redacted]~[redacted]억원)이 됨.

※ 신청품의 대상 환자수, 시장 점유율 등에 따라 재정소요금액은 변동될 수 있음

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가에 모두 등재되어 있음

Reference

1) Harrison's Online(18th) > Chapter 380. Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases
2) Harrison's Online(18th) > Chapter 380. Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases
3) Goldman: Goldman's Cecil Medicine(24th) > Chapter 419. Multiple Sclerosis and Demyelinating Conditions of the Central Nervous System
4) Conn's Current Therapy 2014, Section 10. The Nervous System Acute Facial Paralysis Treatment
5) Basic&Clinical pharmacology, 12e(2012) Chapter 55. Immunopharmacology
6) Multiple sclerosis: current treatment algorithms, Current Opinion in Neurology 2011, 24:230-237
7) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach(9e) > Chapter 39. Multiple Sclerosis
8) Harrison's Online(18th) > Chapter 380. Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Diseases
9) Bope and Kellerman: Conn's Current Therapy 2012, 1st ed.
10) Multiple sclerosis: current treatment algorithms, Current Opinion in Neurology 2011, 24:230-237
11) Enrollment was limited to men and women who were between the ages of 18 and 50years and had a diagnosis of relapsing multiple sclerosis; who had a score of 0 to 5.0 on the Expanded Disability Status Scale(EDSS), a rating that ranges from 0 to 10, with higher scores indicating more severe disease; who had undergone magnetic resonance imaging(MRI) showing lesions consistent with multiple sclerosis; and who had had at least one medically documented relapse within the 12 months before the study began.
12) an increase of 1.0 or more on the EDSS from a baseline score of 1.0 or more or and increase of 1.5 or more from a baseline score of 0 that was sustained for 12 weeks (progression could not be confirmed during a relapse)
13) Hutchinson, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. J Neurol (2009) 256;405-415.
14) patients met the criteria for treatment-naive highly active relapsing MS(≥2 relapses in the year prior to study entry and ≥1 Gd+ lesion on T1-weighted MRI at study entry)
15) Eligible patients were 18 to 55 years of age;had a diagnosis of relapsing-remitting multiple sclerosis, a score on the Expanded Disability Status Scale(EDSS) between 0 and 5.0, and a magnetic resonance imaging(MRI) scan revealing lesions consistent with a diagnosis of multiple sclerosis; had received treatment with interferon beta-1a for at least 12 months before randomization; and had had at least on relapse during the 12-month period before randomization.
16) Relapses were defined as the development of new or recurrent neurologic symptoms not associated with fever of infection, lasting at least 24 hours, and accompanied by new, objective neurologic findings.
17) 대한신경과학회([redacted])
18) 단위비용은 2014년 연간 주성분별 가중평균가를 반영함.
19) 약품비만 고려한 투약비용 비교임. 신청품 및 대체약제 투여시 소요되는 비용으로 주사제 수기료, 조제료, 외래복약지도료 등의 비용은 약제별 투여횟수 다른약제와의 병용투여 여부 등에 따라 불확실성이 큼으로 투약비용산출 시 제외하는 것으로 함(2010.8.13)
20) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
21) 제약사제출 예상사용량(1차년도: 적응증 별 각 [redacted]병(합 [redacted]병), 2차년도: 각 [redacted]병(합 [redacted]병), 3차년도: 각 [redacted]병(합 [redacted]병))
22) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 * 신청약가