약제 요양급여의 적정성 평가 결과

rebamipide 0.1g/5mL

(레바아이점안액2%(레바미피드) 등 2품목, 국제약품(주), 삼일제약(주))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1mL 중 rebamipide 20mg

☐ **효능 효과:**

- 성인 안구건조증 환자의 각결막 상피 장애의 개선

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2022년 제12차 약제급여평가위원회: 2022년 12월 8일

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2022년 11월 11일

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

가. 평가 결과

▢ 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “성인 안구건조증 환자의 각결막 상피 장애의 개선”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 효과가 유사하고 소요비용이 동일하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있음.

- 단, 제약사가 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의 ■%) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인 안구건조증 환자의 각결막 상피 장애의 개선”에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 diquafosol 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “성인 안구건조증 환자의 각결막 상피 장애의 개선”에 허가받은 점안제로, 뮤신분비촉진제임.
- 신청품은 국내 개발 개량 신약으로 교과서[1)2)3)] 및 임상진료지침[4)5)]에서 안구건조증 치료에 사용되는 뮤신분비촉진제로 언급되어 있음.
- **[2b/3상 KSR-001-P02][6)7)]** 안구건조증 환자(n=222)를 대상으로 rebamipide 점안제의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 국내, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 평행 2b/3상 임상시험을 수행한 결과,
  - 1차 평가지표인 기저 대비 12주째 각막 염색 점수 평균 변화량은 신청품군 [redacted]점, 위약군 [redacted]점으로, 신청품군과 위약군간 평균 변화량은 통계적으로 유의한 차이를 보였음([redacted]).
  - 2차 평가지표인 12주째 눈물막 파괴 시간 평균 변화량은 신청품군 [redacted]초, 위약군 [redacted]초로, 신청품군과 위약군간 평균 변화량의 차이는 통계적으로 유의하였음([redacted]).
- **[diquafosol 비교 임상연구 1][8)9)]** 전측각막이식술 후 안구건조증 환자(n=40)를 대상으로 diquafosol(DQS)과 rebamipide(REB) 현탁액 간 유효성을 비교 평가하기 위해 무작위배정, 활성약 대조, 전향적 임상 연구를 수행한 결과,
  - 평균 눈물막 파괴 시간은 REB군에서 기저, 2, 4주 시점에 각 3.3±1.4, 5.4±1.6, 5.9±1.5초로 기저 대비 2, 4주 시점에 통계적으로 유의한 차이가 있었으며(각 $p<0.001$), DQS군에서도 기저, 2, 4주 시점에 각 3.9±1.5, 5.4±1.5, 5.9±1.6초로 기저 대비 2, 4주 시점에 통계적으로 유의한 차이가 있었음(각 $p<0.001$). 2, 4주 시점에서 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었음(각 $p=0.35$, $p=0.33$).
  - fluorescein 염색 점수는 REB군에서 기저, 2, 4주 시점에 각 5.1±3.0, 2.2±2.0, 1.7±1.6점으로 기저 대비 2, 4주 시점에 통계적으로 유의한 차이가 있었으며(각 $p<0.001$), DQS군에서도 기저, 2, 4주 시점에 각 4.5±3.0, 2.4±2.4, 2.1±2.0점으로 기저 대비 2, 4주 시점에 통계적으로 유의한 차이가 있었음(각 $p=0.03$, $p=0.01$). 2, 4주 시점에서 두 군 간에 유의한 차이는 없었음(각 $p=0.81$, $p=0.69$).

- **[diquafosol 비교 임상연구 2][10)11)]** 사무직 근로자 안구건조증 환자(n=79)를 대상으로 diquafosol(DQS)과 rebamipide(REB) 현탁액 간 유효성과 안전성을 평가하기 위해 무작위배정, 다기관, 활성약 대조, 전향적, 공개 임상 연구를 수행한 결과,
  - 평균 눈물막 파괴 시간은 치료 시작 이후 2주, 4주 시점에 REB군과 DQS군에서 모두 통계적으로 유의한 연장을 보였으며(각 $p<0.001$), 8주 시점에는 REB군에서만 4.1초로 유의하게 증가하였음($p=0.022$). 모든 시점에서 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었음.
  - fluorescein 염색 점수는 REB군에서 기저 대비 2주, 4주 및 8주 시점에서 모두 통계적으로 유의한 감소를 보였으며(각 $p=0.0023$, $p=0.0054$, $p=0.044$), DQS군은 기저 대비 유의한 감소가 없었음. 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었음.
- 관련 학회[12)]에서는 신청품이 눈물막의 점액층을 안정화시켜 눈물막 파괴 시간을 연장시키고 안구표면 염증을 줄여주며, 현탁액이 아닌 투명 점안제로 개량되었기 때문에 유효한 항염 작용을 하는 것과 동시에 점안 후 느낄 수 있는 불쾌감이나 시야흐림, 자극성 등을 감소시켜 점안감을 의미있게 개선하고, diquafosol 대비 낮은 투여횟수로 우선 고려할 수 있을 것이라는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항 및 급여기준, 교과서, 임상 진료지침, 학회의견 등을 고려하여 diquafosol sodium를 대체약제로 선정함.
- 신청품의 1일 소요비용은 [redacted]원으로, 대체약제의 1일 소요비용인 [redacted]원 이하임.
- 신청품의 약가협상생략기준금액[13)]은 [redacted]원/5mL/병임.

○ 재정 영향[14)]

- 신청약가 기준
- 제약사 제시 예상 사용량[15)]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[16)]은 1차 년도 약 [redacted]원, 2차 년도 약 [redacted]원, 3차 년도 약 [redacted]원이 예상됨. 대체약제의 대체로 인한 재정 증분은 없음.

  ※ 신청품의 대상 환자수 및 투여기간, 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 국내 개발 신약으로 제외국 허가 및 약가집 수재 현황 없음.

  ※ 국내 미등재 해외 의약품 중, 2011년 9월 26일 일본 PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) 시판허가를 득한 동일 성분의 현탁 점안제(eye emulsion)인 뮤코스타현탁액 UD2%(일본 오츠카제약)가 있음.

References

1) 건성안 Textboook of Dry Eye. 2019.
2) Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach, 9th. 2019.
3) Treatment of Dry Eye Disease in Asia. Dry Eye Disease. 2023.
4) Craig JP, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. Ocul Surf. 2017;15(4):802-812.
5) Tsubota K, et al. A New Perspective on Dry Eye Classification: Proposal by the Asia Dry Eye Society. Eye Contact Lens. 2020;46(1):S2-S13.
6) [redacted]
7) 식약처 허가 임상 연구로 제출한 결과보고서를 분석하였으며 해당 임상시험 결과보고서를 토대로 문헌 출판을 진행 중임.
8) Kobashi H, et al. Randomized Comparison Between Rebamipide Ophthalmic Suspension and Diquafosol Ophthalmic Solution for Dry Eye After Penetrating Keratoplasty. Journal of Ocular Pharmacology & Therapeutics. 2017;33(1):13-18.
9) 신청품과 동일 성분의 현탁 점안제를 대상으로 함.
10) Shimazaki J, et al. A Prospective, Randomized Trial of Two Mucin Secretogogues for the Treatment of Dry Eye Syndrome in Office Workers. Sci Rep. 2017;7(1):15210.
11) 신청품과 동일 성분의 현탁 점안제를 대상으로 함.
12) 대한안과학회([redacted])
13) 신청품은 기존 계열의 약제로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2 제1항 제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라, 약가협상생략기준금액은 대체약제의 가중평균금액(신청약제의 단위 비용으로 환산된 금액)의 [redacted]% 금액임.
14) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
15) 제약사 제출 예상 사용량: 1차년도 [redacted]병, 2차년도 [redacted]병, 3차년도 [redacted]병
16) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가