[붙임]

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Asfotase alfa 12mg, 18mg, 28mg, 40mg, 80mg

(스트렌식주, (주)한독)

☐ **제형, 성분·함량:**

- 스트렌식주40mg/mL(아스포타제알파)
  : 1 바이알(0.3mL) 중 asfotase alfa 12mg
  : 1 바이알(0.45mL) 중 asfotase alfa 18mg
  : 1 바이알(0.7mL) 중 asfotase alfa 28mg
  : 1 바이알(1mL) 중 asfotase alfa 40mg
- 스트렌식주0.1g/mL(아스포타제알파)
  : 1 바이알(0.8mL) 중 asfotase alfa 80mg

☐ **효능 효과:**

- 소아기에 발병한 저인산효소증 환자의 골 증상을 치료하기 위한 장기간의 효소 대체 요법. 소아기는 주산기/영아기(발병 시 생후 0~6개월) 및 청소년기(발병 시 생후 6개월~만 18세)를 포함한다.

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2020년 제2차 약제급여평가위원회: 2020년 2월 6일

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2018년 10월 24일, 2018년 11월 21일, 2019년 11월 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 "소아기에 발병한 저인산효소증 환자의 골 증상을 치료하기 위한 장기간의 효소 대체 요법."에 허가받은 약제로, 출생전후기 및 영아기 발병 저인산효소증 환자에서 과거대조군 대비 생존기간 연장, 아동기 발병 저인산효소증 환자에서 골 증상 평가지표 등의 유의한 개선을 보여 임상적 필요성이 인정되나, 소요비용이 고가임.

- 다만, 신청품은 희귀질환 치료제로서 대체 가능한 다른 치료법(약제포함)이 없고, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받았으며, 제외국 3개국 이상에 등재되어 있으므로 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당하며, 제외국 등재 가격 및 제약사가 제시한 위험분담안 등을 고려 시 급여의 적정성이 있음.
- 또한, 신청품은 장기 투여하는 약제로 재정관리 방안 등을 고려한 협상이 필요함.

다. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 "소아기에 발병한 저인산효소증 환자의 골 증상을 치료하기 위한 장기간의 효소 대체 요법"으로 허가받은 약제로, 생존기간의 상당 기간 연장 등이 불분명한 점을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 human recombinant TNSALP-Fc-deca-aspartate 구조로 Cell membrane-targeted 효소대체 요법 치료제로 ALP가 세포 표면에 부착하여 작용하여 HPP 환자의 축적된 기질의 수치를 정상화 시키고, bone mineralization을 촉진시킴.[1)2)]
- 신청품은 교과서[3)4)5)6)7)8)9)]에서 비정상적 골격구조가 나타나는 소아기 발병 저인산효소증 환자의 치료제로서 신청품을 소개하고 있음. 현재 저인산효소증 치료에 확립된 가이드라인은 없음.
- [perinatal/infantile onset HPP: 과거대조군 대비 임상연구][10)] 생후 6개월 이전에 증상이 발현된 5세 이하 소아 저인산효소증(신청품군 37명 vs 과거대조군 48명) 환자를 대상으로 공개, 다기관, 과거대조군 비교연구를 수행한 결과,
  - 과거대조군 대비 신청품군에서 통계적으로 유의한 생존개선을 보임(p<0.0001). 과거대조군 생존기간 중앙값은 8.9개월(95% CI, 5.1-14.0)이었고 신청품군 대부분이 data cutoff 기간(중앙값 4.3년)까지 대부분 생존하였음.
  - 1세까지 생존한 환자비율은 신청품 투여군에서 95%(35명/37명), 과거대조군에서 42%(20명/48명)으로 나타났으며, 5세까지 생존한 환자비율은 신청품군에서 84%(31명/37명), 과거대조군에서 27%(13명/48명)으로 나타남.

- 골격 무기질화와 호흡기능과의 연관성을 살펴본 결과, 과거대조군 내 호흡보조장치를 필요로 한 환자 중 5%(1명/20명)가 생존했고 신청품군 내에서는 76%(16명/21명)가 생존함. 그 중 75%(12명/16명)는 호흡보조장치를 제거하였으며 RGI-C score(Radiographic Global impression of change scale score)가 2점 이상 증가함.

- [Infantile onset/juvenile onset HPP: 과거대조군 비교 임상연구][11] 영아기 발병(infantile-onset), 아동기 발병(childhood-onset) 소아 저인산효소증환자(5-12세, 신청품군 13명 vs 과거대조군 16명)를 대상으로 공개, 과거대조군 비교 연구를 수행한 결과,
  - 1차 유효성평가지표인 기저치 대비 6주째 RGI-C 점수[12]는 신청품군에서 유의한 개선을 보였고(중앙값 +1.0[0.0, +2.0]; p=0.001), 6개월째 추가적인 개선이 보였으며 그 효과가 5년까지 유지됨(중앙값 +2.2[+1.7, +2.7]; p=0.0005). 과거대조군에서는 기저치 대비 RGI-C 점수에서 유의한 차이를 보이지 않았음.
    - ✓ 6개월째 RGI-C 반응군[13] 비율은 신청품군 69%(9/13), 과거대조군 6%(1/16)로 두군 간 유의한 차이를 보였고(p=0.007) 그 비율은 2년째 75%, 3년째 88%, 5년째 92%로 증가함.
    - ✓ Richets severity score(RSS)[14] 점수변화는 신청품군에서 기저치 대비 6개월째(중앙값 -1.5, p=0.0005), 1년째(중앙값 -1.25, p=0.001), 2년째(중앙값 -2, p=0.002) 모두 통계적으로 유의하게 감소하였고 과거대조군에서는 유의한 차이를 보이지 못함.
  - 투여 첫 달에 치료와 관련된 반응(IAR, injection-associated reaction)이 나타난 환자는 4명이었으며, 모두 주사 투여 부위에서의 반응 (ISR, injection-site reaction)이며 경미하였음.

- 관련 학회[15]에 따르면, 신청품은 근본적인 원인인 TNSALP 결핍을 치료할 수 있는 최초의 효소 대체요법으로 그 외 대증요법을 대체 가능한 약제나 치료법으로 볼 수 없다는 의견임. 신청품은 다수 임상을 통해 골 관련 증상과 더불어 호흡기능, 성장, 운동기능, 삶의 질 개선효과도 증명하였고 신청품의 적응증 역시 대증 요법 이외에 치료법이 없는 희귀질환이므로 급여가 필요하다는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- 교과서 및 임상진료지침, 학회의견 등을 고려 시 대체 가능한 약제(치료법)는 없음.
- 신청품 연간 소요비용
  - 성인(60kg 기준): 표시가 약 [redacted]원, 실제가 약 [redacted]원
  - 소아(40kg 기준): 표시가 약 [redacted]원, 실제가 약 [redacted]원

  ※ 신청품의 대상 환자수, 환자 체중 및 투여기간 등에 따라 재정소요금액은 변동될 수 있음.
- 경제성평가 제출 생략 가능 약제 여부
  - 신청품은 출생전후기 및 영아기 발병 저인산효소증 환자에서 과거대조군 대비 생존기간 연장, 아동기 발병 저인산효소증 환자에서 골 증상 평가지표 등을 통계적으로 유의하게 개선시켜 저인산효소증 환자에 대해 임상적 필요성이 인정되며, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받았으며 A7 국가 중 3개국 이상에서 등재되었으므로 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당함.

- 위험분담 제시안 검토 결과
  - 신청품의 위험분담 적용대상 여부 및 위험분담제 적용유형의 적절성 검토 결과, 신청품과 대체 가능하거나 치료적 위치가 동등한 제품이 없으며, 희귀질환 치료제로서 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 약제이므로, 위험분담 적용대상이며, 제약사가 제시한 환급형태의 위험분담안은 수용 가능함.

○ 재정 영향[16]

- 제약사 제출 예상 사용량[17]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[18]은 표시가격 기준 1차년도 약 [redacted]원~[redacted]원, 3차년도 약[redacted]원~[redacted]원이고, 실제가격 기준 1차년도에 약 [redacted]원~[redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원~[redacted]원임.[19]

  ※ 신청품의 대상 환자수, 환자 체중 및 투여기간 등에 따라 재정 영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7국가 중 미국, 일본, 독일, 영국 약가집에 수재되어 있음.[20]

References

1) EMA(2015)
2) FDA(2015)
3) Pediatric Endocrinology. 4e. (2014)> Chapter. 18 Disorders of mineral homeostasis in children and adolescents
4) Genetics of Bone biology and Skeleton disease. 2e. (2017)> Ch. 22 Hypophosphatasia
5) Harrison's Principles of internal medicine. 20e(2018)> Chapter 405. Paget's Disease and Other Dysplasias of bone
6) Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 10e (2018) > Chapter 8. metabolic bone disease > hypophosphatasia
7) William's textbook of endocrinology, 14th edition (2019)
8) Current medical diagnosis & treatment(2019)> Chapter 26. Endocrine disorders Rickets & Osteomalacia
9) Nelson Textbook of Pediatrics (2020) > Chapter 724. Hypophosphatasia
10) Whyte et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. The Journal of Clinical Endocrinology, 2016. 101(1): 334-42.
11) Whyte et al. Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia. JCI Insight. 2016;1(9):e85971

12) 소아기발병 HPP 환자의 RGI-C(방사선학적 사진을 통해 뼈의 무기질화를 점수화하여 골격 개선 정도를 평가하는 도구, 7-point score) 점수의 경우, -3점(severe worsening), -2(moderate worsening), -1(mild worsening), 0(no change), +1(minimal healing), +2(substantial healing), +3(complete or near healing)을 의미함.
13) RGI-C 점수 ≥2를 보인 환자군을 RGI-C반응군으로 정의함
14) RSS는 nutritional ricket(구루병)을 가진 환자의 손목과 무릎 등에서 나타나는 방사선학적 특징으로 질환의 중증도를 수치화할 수 있도록 개발된 평가도구임(10-point scale). RSS 점수가 높을수록 심각한 구루병으로 판단함.
15) 대한의학유전학회([redacted]), 대한소아과학회([redacted]), 대한소아내분비학회([redacted]), 대한유전성대사질환학회([redacted]), 대한내분비학회([redacted])
16) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
17) 제약사 제시 절대재정 소요금액의 경우, 연령별 구간 평균 체중을 산출하여(2017년 소아청소년성장도표) 각 연령구간 별 평균체중으로 연간 소요금액을 산출하였고, 연령구간 별 대상 환자수를 반영하여 절대재정소요금액을 산출함.

* 신청품의 허가사항을 따르면, 환자의 체중에 따라 2mg/mL/kg로서 3회 투여, 1mg/mL/kg로서 6회 투여하며 25kg이하 주산기/영아기 발병 저인산효소증 환자의 경우 3mg/mL/kg로서 3회 증량 투여가 가능함.

18) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가
19) 치료적으로 동등한 위치의 대체약제가 없으므로, 연도별 절대재정소요금액만큼 증가될 것으로 예상됨
20) 프랑스의 경우 제품이 등재되어 있으나 약가는 검색되지 않음.