약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Nusinersen sodium(as Nusinersen 12mg(2.4mg/mL))

(스핀라자주, (주)사이넥스)

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1병 중 Nusinersen sodium 12.3mg(Nusinersen으로서 12mg)

☐ **효능 효과:**

- 5q 척수성 근위축증의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2018년 제14차 약제급여평가위원회: 2018년 11월 22일
2018년 제15차 약제급여평가위원회: 2018년 12월 20일 [재심의]

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2018년 7월 18일, 2018년 10월 29일

※ 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 “5q 척수성 근위축증의 치료”에 허가받은 약제로, SMA 1형 환자에서 위약군 대비 무사고 생존율 및 운동 반응 평가에서 유의한 개선을 보였고, SMA 2·3형 환자에서 위약군 대비 운동 반응 평가에서 유의한 개선을 보였으나, 소요비용이 고가임.

- 다만, 신청품은 희귀질환 치료제로서 대체가능한 다른 치료법(약제 포함)이 없고, 대상 환자가 소수로 근거생산이 곤란하며, 제외국 3개국 이상에 등재되어 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당하며, 제외국 등재 가격 및 제약사가 제시한 위험분담안 등을 고려시 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “5q 척수성 근위축증의 치료”에 허가받은 약제로, 생존기간의 상당 기간 연장 등이 불분명한 점을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 SMA 치료를 위해 고안된 antisense oligonucleotide(ASO)[1]로 survival motor neuron 2(SMN2) pre-mRNA의 intron7에서 발견되는 ISS-N1에 결합하여 hnRNP를 대신함. ISS-N1 결합을 통해 스플라이싱(splicing)을 억제하는 스플라이싱 인자(hnRNP)를 대체함으로써, SMN2 mRNA exon7이 유지되도록 함. SMN2 mRNA가 생산되면 기능을 가진 전체 길이의 SMN 단백질로 전사될 수 있음.[2][3][4]

- 신청품은 교과서[5][6][7] 및 임상진료지침[8]에서 척수성 근위축증의 치료에 사용하도록 추천되고 있음.

  ▪ 신청품은 SMA 치료에 최초 승인된 약물로 요추천자를 통해 투여함. SMA 1형은 빠르게 진행되므로 신청품으로 치료받지 않으면 약 3년 이내 호흡기 합병증으로 사망하며 SMA 2형 및 3형 또한 신청품으로 치료함.

  ▪ 신청품의 투여로 SMA 환자들 중 일부가 도움 없이 앉기, 서기, 걷기 등의 운동 기능을 달성하였으며, 기대수명 또한 늘어남. 이러한 결과는 신청품의 조기치료를 뒷받침함.

- [ENDEAR] 6개월 이전에 증상이 나타난 7개월 이전의 척수성 근위축증(SMA) 환자(n=121)[9]를 대상으로 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험에서 신청품의 유

효성과 안전성을 평가한 결과,[10]

- [1차 평가지표, 운동반응 평가] 중간분석(n=78)에서 HINE-2[11] score로 motor-milestone response[12]를 비교한 결과, 시험군에서 51명 중 21명(41%), 대조군에서 27명 중 0명(0%)으로 시험군에서 대조군 대비 유의미하게 높은 비율을 나타냄.(p<0.001)
  - ✓ 최종분석(n=110)에서도 시험군에서 73명 중 37명(51%), 대조군에서 37명 중 0명(0%)이 motor-milestone response을 나타냄.
- [1차 평가지표, Event-free Survival][13] 무사고 생존율은 시험군에서 대조군 대비 높게 나타남. 사망 또는 영구적 인공호흡기 사용 risk는 시험군에서 대조군 대비 47% 낮게 나타남. (hazard ratio, 0.53; 95% confidence interval[CI], 0.32 to 0.89; p=0.005).
- [2차 평가지표, Overall Survival] 전체 생존율은 시험군에서 대조군 대비 높게 나타남. 사망 risk는 시험군에서 대조군 대비 63% 낮게 나타남. (hazard ratio, 0.37; 95% confidence interval[CI], 0.18 to 0.77; p= 0.004)
- [안전성 평가] 전체 부작용 발생률은 시험군과 대조군에서 유사하게 나타남.(시험군: 96%, 대조군: 98%)

- [CHERISH] 6개월 이후에 증상이 나타난 2~12세 척수성 근위축증(SMA) 환자(n=126)[14]를 대상으로 다기관, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험에서 신청품의 유효성과 안전성을 평가한 결과,[15]
  - [유효성 평가] 중간분석에서 기저치 대비 15개월째 HFMSE[16] score의 최소제곱평균 변화를 비교한 결과, 시험군에서 4점 상승하였으며 대조군에서는 1.9점 감소하였음. 두 군간의 차이는 5.9점으로 나타남. (least-squares mean difference in change, 5.9 points; 95% confidence interval [CI], 3.7 to 8.1; p<0.001)
    - ✓ 최종 분석에서도 시험군에서 3.9점 상승하였으며 대조군에서는 1점 감소하였음. 두 군간의 차이는 4.9점으로 나타남.(least-squares mean difference in change, 4.9 points; 95% CI, 3.1 to 6.7)
  - [안전성 평가] 전체 부작용 발생률은 시험군과 대조군에서 유사하게 나타남.(시험군: 93%, 대조군: 100%)

- 관련 학회의견에 따르면, SMA 1·2·3형 환자에서 신청품을 사용한 경우 대조군에 비해 운동 능력의 향상 또는 더딘 진행을 보였으며 SMA 1형의 경우 대조군에 비해 생존기간이 연장됨. 임상시험에서는 HINE-2의 상승이 의미 있는 개선으로 기술되어 있지만, 실제 임상적으로는 SMA의 자연경과를 고려해 볼 때 HINE-2 score가 증가하지 않더라도 자연경과상 시간이 지나면 HINE-2 score의 감소가 명백히 예측되므로, score가 유지되거나 감소의 속도가 늦어져도 임상적 개선이라고 이야기 할 수 있음. 또한, 신청품의 대체약제는 없으며 신청품 외에 호흡 보조, 영양 보충 등 보존적 치료만 가능한 상황임. 아울러, 임상 연구 자료에 근거하여 제한된 경우(영유아 또는 소아 때 진단

된 경우)에 한하여 신청품 사용을 긍정적으로 검토해볼 수 있다는 의견을 제시함.[17)18)19)]

○ 비용 효과성

- 교과서 및 임상진료지침, 학회의견 등을 고려시 대체 가능한 약제(치료법)는 없음.
- 신청품 1회 투약비용: [redacted]원/병
- 비용 효과성 및 위험분담제시안 검토(심의) 내역
  - ▪ 경제성평가 제출 생략 가능 약제 여부
    - ✓ 신청품은 SMA 1형 환자에서 위약군 대비 무사고 생존율과, 전체 생존율이 높게 나타났으며, 운동 반응 평가에서도 유의한 개선을 보임. SMA 2·3형 환자에서 위약군 대비 운동 반응 평가에서 유의한 개선을 보임.
    - ✓ 신청품은 희귀질환 치료제로서 대체 가능한 다른 치료법(약제포함)이 없고, 대상 환자가 소수로 근거생산이 곤란하며, 제외국 3개국 이상에 등재되어 있으므로 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당하는 것으로 검토됨.
  - ▪ 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[20)]

- 제약사 제출 예상 사용량[21)]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[22)]은 실제가격 기준 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되며, 표시가격 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이 예상됨.

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

○ 제 외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7국가 중 미국, 일본, 독일, 이탈리아 약가집에 수재되어 있음.[23)]

Reference

1) Antisense oligonucleotide(ASO)는 nucleotide의 합성 string으로 RNA에 결합하여 gene expression을 조절함.
2) 식약처 허가사항(2017.12.29.)
3) Swaiman's Pediatric Neurology. 6e. 2017.
4) Clinical Neurology. 10e. 2018.
5) Swaiman's Pediatric Neurology. 6e. 2017.
6) Clinical Neurology. 10e. 2018.
7) Goodman & Gilman's_The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13e. 2016.
8) Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscular Disorders 28 (2018) 197 - 207.
9) 유전적으로 진단받은 SMA 1형 환자로 시험군(n=80), 대조군(n=41)
10) Finkel, R.S., et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2017;377:1723-32.
11) HINE-2(Section 2 of the Hammersmith Infant Neurological Examination): HINE은 2-24개월의 영유아에게 사용하기 위해 개발되었으며, 그 중 section 2는 운동기능발달을 평가함. HINE-2는 8개의 항목(손쥐기, 발차기, 머리 가누기, 구르기, 앉기, 기어가기, 서기, 걷기)으로 구성되어 있음. 각 항목당 0-2점(머리 가누기), 0-3점(손쥐기, 구르기, 서기, 앉기), 0-4점(발차기, 앉기, 기어가기)이며 전체 점수는 0-26점임. 점수가 높을수록 운동기능이 더 좋음.
12) Motor-milestone response는 HINE-2 score로 정의되며 2가지 기준으로 평가함. ① 적어도 1가지 항목에서 개선(개선: 발차기에서 2점 이상 증가 또는 최고 점수 획득, 그 외 항목에서 1점 이상 증가) ② 악화된 항목보다 개선된 항목이 많아야 함.(악화: 발차기에서 2점 이상 감소, 그 외 항목에서 1점 이상 감소) 이 두 조건을 만족할 경우 반응이 있는 것으로 평가함. 손쥐기 항목은 중력에 반하는 운동이 아니므로 평가에서 제외되었으며, 7개의 항목만을 평가함.
13) Event-free Survival은 사망 또는 영구적 인공호흡기를 사용하기까지의 시간으로 정의됨. (영구적 인공호흡기 사용 정의: Permanent assisted ventilation was defined as tracheostomy or ventilatory support for at least 16 hours per day for more than 21 continuous days in the absence of an acute reversible event, as determined by an independent end-point adjudication committee.)
14) 유전적으로 진단받은 SMA 2·3형 환자로 시험군(n=84), 대조군(n=42).
15) E. Mercuri, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2018;378:625-35. 본 연구에서 신청품의 투여용법(1, 29, 85, 274일에 투여)은 허가사항 용법과 상이함.
16) 해머스미스 기능성 운동확대지수(Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded, HFMSE): SMA 2·3형 환자의 운동기능 평가를 위해 개발되었으며 33개의 평가항목(각 항목당 0-2점)으로 구성되어 있으며 전체점수는 0-66점임. 점수가 높을수록 운동기능이 더 좋음.
17) 대한소아신경학회([redacted]), 대한소아신경학회([redacted])
18) 대한신경근육질환학회([redacted])
19) 대한신경과학회([redacted])
20) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
21) 제약사 제출 예상 사용량([redacted])
22) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가
23) 프랑스, 스위스의 경우 제품이 수재되어 있으나 약가는 검색되지 않음.