약제 요양급여의 적정성 평가 결과

vedolizumab 300mg

(킨텔레스주, 한국다케다제약㈜)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 바이알 중 vedolizumab 300mg

☐ **효능 효과 :**

1) 궤양성 대장염
종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 궤양성 대장염의 치료

2) 크론병
종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 크론병의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2017년 제6차 약제급여평가위원회 : 2017년 6월 8일

- 약제급여기준소위원회 심의일 : 2016년 5월 18일[1)]

※ 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 “종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 크론병, 궤양성 대장염의 치료”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 임상적 유용성이 유사하고, 소요비용이 대체약제 대비 저렴하므로 급여의 적정성이 있음.

- 제약사 신청 금액([redacted]원/바이알)은 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의 100%) 이하로 상한금액 협상절차 생략함

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 반응을 나타내지 않거나, 반응이 없어지거나, 또는 내약성이 없는 성인 환자에서 중등도에서 중증의 활성 크론병, 궤양성 대장염의 치료”에 허가받은 약제로, 해당 적응증에 사용가능한 Infliximab, Adalimumab 등이 등재되어 있으므로 대체 가능성 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등의 관한 규정 제 6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 중등도에서 중증의 활성 궤양성 대장염, 활성 크론병에서 종양괴사인자 알파(Tumor Necrosis Factor-α) 억제제 치료에 실패한 환자에게 사용하도록 허가받았음.
- 신청품은 인체 림프구 인테그린 (Integrin) 분자 α4β7에 특이적으로 결합하는 인간화 단일클론 항체 (humanized monoclonal antibody)로서, 전신적인 면역계에는 작용하지 않고, 장관에만 선택적으로 작용하게 됨. α4β7 인테그린만 선택적으로 저해함에 따라 인테그린 발현 백혈구 계열 세포가 장관으로 이동하는 과정을 차단하게 됨[3)4)].
- 중등도-중증 궤양성 대장염 치료에 대한 제외국가이드라인[5)6)]에 따르면, Anti-TNF 투여 후, 반응이 불충분한 경우, Anti-TNFs 제제 용량증가를 하거나, 다른 약제 (Anti-TNFs, Vedolizumab)로 교체투여할 수 있음.
- 중등도-중증 크론병 치료에 대한 제외국가이드라인[7)]에 따르면, Anti-TNFs 투여 후, 반응이 불충분한 경우, Anti-TNFs 제제 용량증가를 하거나, 다른 약제 (Anti-TNFs,

Vedolizumab)로 교체투여할 수 있음.

- 신청품을 투여 받은 궤양성 대장염 환자들은 유도기간 (6주차)에서 위약군 대비 임상 반응률이 유의하게 더 높았고 (47.1%, 25.5%, P<0.001), 유지기간 (52주차)에서도 위약군 대비 유의하게 높은 임상적 관해율을 나타냄 (Q8W (매 8주마다 투여): 41.8%, Q4W (매 4주마다 투여): 44.8%, 위약: 15.9%, P<0.001)[8].
  - 이전 Anti-TNF 제제 실패 환자 subgroup 분석결과도 모집단과 유사하게 6주에서 임상 반응에 대한 통계적으로 유의한 개선을 나타내었음 (placebo: 20.6%, vedolizumab: 39.0%, P=0.01). 이전 Anti-TNF 제제 실패 환자 subgroup 분석 결과도 vedolizumab 매 4주 투여군 (35%, p<0.001) 및 매 8주 투여군 (37.2%, p<0.001)이 위약군에 (5.3%) 비해 52주에서 임상적 관해를 나타내는 환자의 비율에 대해 통계적으로 유의한 개선을 보였음 [8].
- 신청품을 투여 받은 크론병 환자들은 유도기간 (6주차)에서 위약군 대비 임상 반응률이 유의하게 더 높았고 (14.5%, 6.8%, P=0.02), 유지기간 (52주차)에서도 위약군 대비 유의하게 높은 임상적 관해율을 나타냄 (Q8W: 39.0%, Q4W: 36.4%, 위약: 21.6%, P<0.001, P=0.004)[9].
  - 이전 Anti-TNF 제제 실패 환자 subgroup 분석 결과 6주에서 임상적 관해율은 위약군 대비 통계적으로 유의하지 않았음 (P=0.11). 이전 Anti-TNF 제제 실패 환자 subgroup 분석결과에서도 vedolizumab 매 4주 투여군 (27.3%, p=0.02) 및 매 8주 투여군은 (28%, P=0.01) 위약군에 (12.8%) 비해, 52주에서 임상적 관해에 도달한 환자 비율에 대한 통계적으로 유의한 개선이 있었음[9].
- 신청품의 임상시험에서 5% 이상 발생한 이상사례는 구역, 비인두염, 상기도감염, 관절통, 발열, 피로감, 두통 및 기침이었음. 주입관련반응은 이 약을 투여받은 환자의 4%에서 보고되었음[10].
- 관련 학회[16][17][18]에 의하면 Anti-TNF 제제에 실패하는 환자 비율은 1/3정도 되며, 대부분 Anti-TNF 제제의 용량을 증량하거나 또는 간격을 낮추거나 하여 반응을 본 후, 그래도 반응이 불충분하면, 다른 Anti-TNF 제제/생물학적제제로 바꾸어 치료함.

○ 비용 효과성

- 허가사항, 교과서[11][12] 및 임상진료지침[13][14][15], 학회의견[16][17][18] 등에 의할 때, 신청품은 궤양성 대장염에서 infliximab, adalimumab, golimumab을 대체 가능할 것으로 판단되며 크론병에서 infliximab, adalimumab을 대체 가능할 것으로 판단되며 신청품은 대체약제 대비 임상적 유용성이 유사함[19].

- 신청품의 투약비용([redacted]원/8주)은 대체요법의 가중투약비용 ([redacted]원/8주)[20)21)] 대비 저렴함.
  - 궤양성 대장염의 가중투약비용은 [redacted]원/8주
  - 크론병의 가중투약비용은 [redacted]원/8주
- 신청품의 약가협상생략기준금액은 [redacted]원/8주[2)]

○ 재정 영향[2)]

- 궤양성 대장염에서 Anti-TNFs를 투여받은 환자 수는 [redacted]명이고, 크론병에서 Anti-TNFs를 투여받은 환자 수는 [redacted]명이며[23)] 제약사 제출 예상사용량[24)]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[25)]은 궤양성 대장염의 경우, 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, 크론병의 경우, 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이며 infliximab, adalimumab, golimumab의 대체로 인한 재정소요금액은 궤양성 대장염의 경우, 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 감소할 것으로 예상되고 크론병의 경우, 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 감소할 것으로 예상됨[26)].

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

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일, 스위스, 프랑스에 등재되어 있음.

Reference

1) [redacted]
2) 생물의약품 및 희귀질환 등에 사용되는 약제로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제 11조의 2 제 1항 제 4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라 대체약제의 가중평균금액 (신청약제의 단위비용으로 환산된 금액)에 100%를 곱한 금액
3) Adis. Vedolizumab: first global approval. Drugs, 2014, 74: 1293-1303
4) Soler D et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an Anti-α4β7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 2009 Sep 330 (3) 864-875
5) Gastroenterology. 2015 148 1035-1058
6) Gastroenterology. 2015 1-8
7) Gastroenterology. 2014 147 702-705
8) Feagan B G et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Eng J Med. 2013 369 699-710
9) Sandborn W J et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for crohn's disease. N Eng J Med. 2013 369 711-721
10) 킨텔레스주 품목허가증, 식품의약품안전처
11) Harrison's Principles of Internal Medicine. 18e > Part 14. Gastrointestinal system> Chapter 295 Inflammatory bowel disease
12) Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. 9e > Chapter21. Inflammatory bowel disease
13) Gastroenterology. 2015 148 1035-1058
14) Gastroenterology. 2015 1-8
15) Gastroenterology. 2014 147 702-705
16) 대한대장항문학회 ([redacted])
17) 대한장연구학회 ([redacted])
18) 대한소화기내과학회 ([redacted])
19) The cadth canadian drug expert committee, final recommendation. 2015
20) 유지요법 기준, vedolizumab 8주 1회 300mg, infliximab 8주 1회 300mg, adalimumab 2주 1회 40mg, golimumab 4주 1회 100mg
21) 상병별 8주당 가중투약비용을 2016년 연간 상병별 TNF-α 억제제 2차 이상 사용 환자수의 비율 (크론병 68%, 궤양성 대장염 32%)로 가중함
22) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임 (보험자 및 환자 부담금의 합)
23) [redacted]
24) 제약사 제출 예상 사용량

- 궤양성 대장염: 1차년도 [redacted]바이알, 2차년도 [redacted]바이알, 3차년도 [redacted]바이알
- 크론병: 1차년도 [redacted]바이알, 2차년도 [redacted]바이알, 3차년도 [redacted]바이알

25) 절대재정 소요금액 = 신청약가 X 제약사 제출 예상 사용량

26) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정하여 계산하였음.

재정영향 = 제약사 제출 예상 사용량 x (신청품 8주투약비용 - 대체약제 가중8주투약비용)