약제급여평가위원회 평가 결과

defibrotide 0.2g(80mg/mL)

(데피텔리오주 200밀리그램, ㈜한독)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1바이알(2.5ml) 중 defibrotide 0.2g

☐ **효능 효과 :**

- 조혈모세포이식 후 중증 간정맥폐쇄병의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2017년 제2차 약제급여평가위원회 : 2017년 2월 9일

※ 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 “조혈모세포이식 후 중증 간정맥폐쇄병의 치료”에 허가받은 주사제로 임상적 필요성이 있으며, 경제성평가자료 제출생략가능 약제로서 수용하여 급여의 적정성이 있음.

- 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준에서 인정하는 희귀질환에 해당하지는 않으나 생명을 위협하거나 만성적으로 쇠약하게 하는 질병으로 대상환자수가 소수임을 고려하여, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정에 따른 경제성 평가 자료 제출 생략 가능 약제로 수용함.

- 다만, 경제성 평가 자료 제출 생략 가능 약제로 평가된 것과 관련, 추후 평가를 권고키로 함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 "조혈모세포이식 후 중증 간정맥성폐쇄병의 치료'에 허가 받은 약제로, 생존기간의 상당기간 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

- 신청품(defibrotide)은 90%의 단일나선 포스포디에스테르 올리고뉴클레오티드와 10%의 이중나선 포스포디에스테르 올리고뉴클레오티드의 혼합물[1]로 내피세포에 결합하여 혈소판 활성을 조절하며 섬유소 용해를 촉진, 트롬빈의 생성과 활성을 감소, PAI-1(plasminogen activator inhibitor type1)의 혈중농도를 감소시킴으로써 내피세포의 활성화를 저해[2]하는 것으로 보고됨.

- 조혈모세포이식 후 중증 간정맥성 폐쇄병의 치료로서 대증요법(체액과 전해질 균형 관리, 이뇨제 투여, 산소 공급 등) 이외에 치료 효과가 입증된 약물치료요법으로는 교과서[3][4][5][6]에서 간정맥폐쇄병(VOD/SOS) 치료에 신청 약제를 언급하고 있으며, 가이드라인[7][8]에서 간정맥폐쇄병의 1차 약제로 권고하고 있음.

- 중증 간정맥폐쇄질환으로 진단된 환자들 중 defibrotide 투여군(n=102)과 과거대조군(n=32)을 대상으로 3상임상시험[9]을 수행한 결과,
  - 1차 평가 항목인 조혈모세포이식 이후 100일까지의 생존율은 defibrotide군이 과거대조군과 비교하여 높게 나타남(38.8% vs 25%, p=0.0109, 성향점수보정분석 후 두 군간 생존율 차이는 23%).
  - 조혈모세포이식 이후 100일째 까지 완전 반응(CR)은 defibrotide군이 25.5%로 나타나 과거대조군보다 12.5% 높게 나타남(성향점수보정분석 후 CR비율차이: 19%, p=0.016).
  - 조혈모세포이식 후 180일 째까지의 생존율은 각각 32.4%, 25%로 나타남(p=0.0669).

- 관련 학회[10]에서는 "조혈모세포이식 후 중증 간정맥폐쇄병 치료"에 사용할 수 있는 제제로 신청품이 유일하며 현재 대체약제가 없다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 신청품은 “조혈모세포이식 후 중증 간정맥폐쇄병의 치료”에 허가받은 약제로, 식약처 허가사항, 급여기준, 학회의견, 가이드라인 등을 고려 시 대체약제는 없음.

- 신청품의 성인 기준 1일 투약비용은 [redacted]원이며[11] 치료기간 당 총 소요비용은 국내 허가[12] 기준으로 최소 [redacted]원임[13].

- 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준[14]의 인정하는 희귀질환에 해당하지는 않으나 생명을 위협하거나 만성적으로 쇠약하게 하는 질병으로 대상환자수가 소수임을 고려하여, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조의2에 따른 경제성 평가 자료 제출 생략 가능 약제로 수용함.

  ▪ 대체 가능한 약제가 없고 대상환자가 소수로 근거생산이 곤란한 경우에 해당하며, 제외국 3개국 이상에 등재되었고 A7 조정가 중 최저가([redacted]원/바이알)보다 저가임.

- 다만, 경제성 평가 자료 제출 생략 가능 약제로 평가된 것과 관련, 추후 평가를 권고키로 함.

○ 재정 영향[15]

- 신청품의 대상 환자수는 [redacted]명[16][17][18]이고, 제약사 제출 예상사용량[19]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[20]은 1차년도 [redacted]억원, 3차년도 [redacted]억원이 되고 대체약제가 없으므로 재정소요금액은 절대재정소요금액만큼 증가할 것으로 예상됨.

  ▪ 다만, 신청품은 체중 당 용량이 결정되는 약제이고 투여 대상 환자의 체중, 환자수, 투여기간 등으로 인해 재정에 미치는 영향이 불확실한 바, 공단 협상 시 재정 부담 측면에 대한 고려가 필요함.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 이탈리아, 영국에 등재되어 있음.

○ 기타사항

- 신청품의 외국 7개국 조정 최저가는 환자접근방식(Patient Access Scheme)이 적용된 국가(영국)의 약가이므로 향후 약가 협상 시 이를 고려할 필요가 있음.

Reference

1) PESCADOR, R., et al. Defibrotide: properties and clinical use of an old/new drug. Vascular pharmacology, 2013, 59.1: 1-10.
2) FDA 허가정보; 12.1. Mechanism of Action
3) Williams Hematology 9th. 2016.
4) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach 9th. 2014
5) Harrison's Principles of Internal Medicine 19th. 2015.
6) Nelson Textbook of Pediatrics 20th. 2016
7) Dignan et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. British Journal of Hematology. 2013;163:444-457.
8) Mohty et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplantantion. 2015;50:781-789
9) Richardson et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure Blood. 2016;127:1656-1665
10) 대한혈액학회([redacted]), 대한조혈모세포이식학회([redacted]), 대한소아혈액종양학회([redacted]v), 대한혈액학회([redacted]), 대한조혈모세포이식학회([redacted])
11) 신청품의 소아 기준 1일 투약비용은 [redacted]원임.
12) 신청품 허가 용법용량: 이 약의 권장 용량은 6시간 간격으로 6.25mg/kg(25mg/kg/일)으로서 두 시간에 걸쳐 정맥 내 주입한다. 이를 초과하는 용량은 안전성·유효성 자료가 제한적이므로 25mg/kg/일을 초과하여 용량 을 증량하는 것은 권장되지 않는다. 이 약은 최소 21일 동안 투여하며 중증 간정맥폐쇄병의 증상 및 징후가 소실될 때까지 투여를 지속한다.
13) FDA 최대투여기간(60일)을 고려한 치료기간 당 총 소요비용은 [redacted]원임.
14) 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.6 희귀질환 치료제 해당여부에 대한 평가기준
15) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
16) 관련학회에서는 [redacted]명으로 제시함.
17) 제약사 제출 예상사용량은 [redacted]명에 근거함([redacted]~[redacted]명). 제약사 제시 성인:소아 비율([redacted]:[redacted])은 3상임상시험을 근거로 함.
18) [redacted]
19) 제약사 제출 예상 사용량은 1차년도 [redacted]vial, 2차년도 [redacted]vial, 3차년도 [redacted]vial임.
20) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 × 신청약가