약제 요양급여의 적정성 평가 결과

icatibant acetate 31.41mg

(피라지르프리필드시린지, 샤이어파마코리아(유))

▢ **제형, 성분·함량 :**

- 1관 중 icatibant acetate 31.41mg

▢ **효능 효과 :**

- 성인에서 C1-에스테라제 억제제 결핍으로 인한 유전성 혈관부종(HAE)의 급성발작 증상의 치료

▢ **약제급여평가위원회 심의일**
2018년 제9차 약제급여평가위원회 : 2018년 6월 28일

- 약제급여기준 소위원회 심의일 : 2016년 6월 22일[1)]

※ 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

□ 기심의 결과 유지(협상의 필요성이 있음)

○ 신청품은 “성인에서 C1-에스테라제 억제제 결핍으로 인한 유전성 혈관부종(HAE)의 급성발작증상의 치료”에 허가받은 약제로, 대체 치료법 대비 증상완화시간 단축 등의 임상적 유용성 개선이 인정되나, 소요비용이 고가로 경제성평가 결과 비용효과적이라고 보기는 어려움.

- 다만, 신청품은 치료적 위치가 동등한 제품(치료법)이 없는 유전성 희귀질환 치료제로서 임상적 필요도가 높은 점, 일부 발작이 생존을 위협하는 증상에 해당하는 점, 보험재정에 미치는 영향이 크지 않은 점 등이 인정되므로, 건강보험 보장성 강화 정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려 시 급여의 적정성이 있음.

- 아울러, 신청품의 적응증인 유전성 혈관부종은 희귀질환으로 대상 환자수 및 연간 발작횟수 예측이 곤란하여, 신청품의 예상 사용량이 불확실하므로, 향후 약가 협상 시 이를 고려할 필요가 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인에서 C1-에스테라제 억제제 결핍으로 인한 유전성 혈관부종(HAE)의 급성발작증상의 치료”에 허가 받은 약제로, 해당 질환에 신선동결혈장 제제가 사용되고 있는 점과, 생존 기간 연장 등에 대한 자료가 없는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 합성 펩타이드로서 선택적 브래디키닌 수용체 2형(bradykinin B2)에 길항하는[2] 복부 피하 주사제로 자가투여가 가능함.
- 신청품은 교과서[3][4][5][6] 및 임상진료지침[7][8][9][10]에서 성인에서 C1-에스테라제 억제제 결핍으로 인한 유전성 혈관부종 급성발작증상의 치료에 사용하는 약제로 추천되고 있음.
  - WAO/EAACI 임상진료지침(2017)에 따르면, 신청품은 HAE 발작에서 권고되며(A, strong), 같은 수준으로 권고되는 비급여 약제로는 C1-INH, ecallantide 등이 존재함.
- 신청품의 임상문헌으로 위약 대조 임상시험(FAST-1, FAST-3) 및 활성 대조 임상시험(FAST-2)이 검색됨.
  - **[FAST-1[11]]** 성인의 유전성 혈관부종 환자(n=56)를 대상으로 3상, 이중맹검, 무작위 배정, 다기관 임상시험에서, 1차 평가지표인 임상적으로 유의한 증상완화시간(중간값)은 신청품군에서 2.5시간, 위약군에서 4.6시간이었음(p=0.14).
  - **[FAST-2[12]]** 성인의 유전성 혈관부종 환자(n=74)를 대상으로 3상, 이중맹검, 무작위 배정, 다기관 임상시험에서, 1차 평가지표인 임상적으로 유의한 증상완화시간(중간값)은 신청품군에서 2.0시간, tranexamic acid군에서 12.0시간이었음(p<0.001).
  - **[FAST-3[13]]** 성인의 유전성 혈관부종 환자(n=88)를 대상으로 3상, 이중맹검, 무작위 배정, 위약 대조, 다국가/다기관 임상시험에서, 피하/복부 발작 시 1차 평가지표인 증상 중증도의 감소 시간은 신청품군에서 2.0시간, 위약군에서 19.8시간으로 유의한 차이를 보였으며(p<0.001), 후두 발작 시 증상완화시간(중간값)은 신청품군(n=3)에서 2.5시간(1.3, 3.0), 위약군(n=2)[14]에서 3.2시간(1.0, 5.4)으로 나타남.
- 관련 학회의견[15]에 따르면, 국내에서 유전성 혈관부종의 급성발작 치료에 대체가능한 약제가 없으며, 신청품은 교과서, 임상진료지침 및 연구문헌을 통해 C1 에스테라제 억제제 결핍으로 인한 유전성 혈관부종의 급성발작 1차 치료제로서 유효성이 입증되었다

는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- 교과서, 임상진료지침 및 관련 학회의견 등을 참고하여, 해당 적응증에서 사용 가능한 신선동결혈장 제제를 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품의 1회 소요비용은 [redacted]원으로 대체 치료법의 1회 소요비용 [redacted]원 대비 고가임.
- 신청품은 대체 치료법 대비 증상완화시간 단축 등의 임상적 유용성 개선이 인정되고, 소요비용이 고가로 경제성평가 대상에 해당하며, 비용효용 분석결과 ICER는 [redacted]원/QALY임.

○ 재정 영향[16]

- 해당 적응증의 대상 환자수는 약 [redacted]명[17]이며, 제약사 제시 예상 환자수[18]를 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[19]은 1차년도에 약 [redacted]억원, 3차년도에 약 [redacted]억원이 되고, 기존 신선동결혈장 제제의 대체로 재정소요금액[20]은 1차년도에 약 [redacted]억원, 3차년도에 약 [redacted]억원이 증가될 것으로 예상됨.
  - ▪ 다만, 제약사에서는 신청품의 예상 사용량[21] 산출 시 연간 투여횟수를 [redacted]회[22]로 가정하여, 절대재정소요금액을 1차년도에 약 [redacted]억원, 3차년도에 약 [redacted]억원으로 추정함.

※ 제약사 제출 예상 사용량 산출 시의 대상 환자수, 연간 투여횟수, 시장 점유율 등에 따라 변동 가능함.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국, 스위스 약가집에 수재되어 있음.

References

1) 신청품은 재결정신청된 품목으로 2016년 기결정신청시 약제급여기준 소위원회 검토 결과임.
2) Martindale: The Complete Drug Reference. 37th ed.
3) Goldman's Cecil Medicine 25th edition. 2016.
4) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8e. 2012.
5) linical Genomics: Practical Applications in Adult Patient Care, 1st edition. 2014.
6) Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 8e. 2016.
7) Maurer M, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema－The 2017 revision and update. Allergy. 2018 Jan 10.
8) US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board 2013 Recommendations for the Management of Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency, 2013.
9) Canadian hereditary angioedema guideline, 2014.
10) German Guideline for Hereditary Angioedema due to C1-INH Deficiency, 2011.
11) Cicardi M, et al. Icatibant, a New Bradykinin-Receptor Antagonist, in Hereditary Angioedema. N Engl J Med. 2010 Aug 5;363(6):532-41.
12) Cicardi M, et al. Icatibant, a New Bradykinin-Receptor Antagonist, in Hereditary Angioedema. N Engl J Med. 2010 Aug 5;363(6):532-41.
13) Lumry WR, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011 Dec;107(6):529-37.
14) Both subjects randomized to placebo received icatibant; 1 initially (for a laryngeal subject who rapidly worsened after randomization and was considered severe enough to warrant treatment) and 1 as rescue medication administered 3.4 hours after initial dosing with placebo.
15) 대한천식알레르기학회([redacted])
16) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
17) Jung JW, et al. Clinical Features of Hereditary Angioedema in Korean Patients: A Nationwide Multicenter Study. Int Arch Allergy Immunol. 2018 Apr 25:1-8.

- 2016년까지 전국 3차 상급종합병원(15곳)에서 HAE로 진단된 환자들을 후향적으로 리뷰함.

※ 이 외 기심의 문헌, EDI 청구자료 및 학회의견을 통한 대상 환자수 참고 추정치는 다음과 같음.

- 기심의 문헌 기준: [redacted]명
  - 이서영 등. 설문조사를 통한 국내 유전성 혈관부종 진료 현황 및 국내 사례 문헌고찰. Allergy Asthma Respir Dis. 2014;2(4):277-284.
  - 대한천식알레르기학회 회원(975명) 중 설문 답변자 82명 대상(대학병원, 의원, 종합병원, 병원 근무)으로 진단했던 환자수를 설문하여 계산함.
- EDI 청구자료 D84.1(보체계통의 결손) 기준: [redacted]명
  - 2015-2017년 EDI 청구자료 중 [redacted] 상병으로 검색한 입원·외래 전체 환자수(18세 이상)의 연평균성장률(CAGR)을 반영하여 당해 년도를 기준으로 산출함.
  - [redacted]
- 학회 의견 기준: [redacted]명 이하, [redacted]~[redacted]명(유병률 기준)
  - 대한천식알레르기학회: [redacted]~[redacted]명([redacted])
  - 대한의학유전학회: [redacted]명 이하([redacted])

18) 제약사 제시 예상 환자수(1차년도: [redacted]명, 2차년도 [redacted]명, 3차년도 [redacted]명)

19) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 예상 환자수 × 연간 투여횟수(16.9회a) × 신청약가

a) 기심의 시 미국 환자 대상의 설문조사 결과(26.9회)로 추계하였으나, 이후 국내 환자 대상 문헌이 발표됨. 국내 HAE 환자(n=65)의 임상적 특성을 조사한 연구에서 HAE 진단 전의 증상 빈도는 연간 16.9±17.4회로 나타남(Allergy Immunol. 2018 Apr 25:1-8.).

20) 재정증감액 = (신청품의 1회 투약비용a-대체 치료법의 1회 투약비용b) × 제약사 제시 예상 환자수 × 연간 투여횟수(16.9회)

a) 신청품의 1회 투약비용: [redacted]원

b) 대체 치료법인 신선동결혈장의 1회 투약비용: [redacted]원

21) 제약사 제시 예상 사용량(1차년도: [redacted]관, 2차년도 [redacted]관, 3차년도 [redacted]관)

22) 임상시험(FAST-1,-2) 환자수준 자료에서의 부위별 발작건수 중 치료받은 발작건수의 비율(피부 [redacted]%, 복부 [redacted]%, 후두부 [redacted]%)을 적용하여 산출함.