

## 약제 요양 급여의 적정성 평가 결과

### E.coli strain Nissle 1917의 biomass 14mg (뮤타플로캡슐, 비 엘엔에이치)

제형, 성분·함량 :

- 1 캡슐 중 E.coli strain Nissle 1917의 biomass 14mg

효능·효과 :

- 궤양성 대장염의 재발방지
- 만성 변비

약제 급여 평가 위원회 심의 일

2012년 제 4차 약제급여평가위원회 : 2012년 3월 22일

2012년 제11차 약제급여평가위원회 : 2012년 9월 20일 [재평가]

※ 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

### □ 1차 평가 결과(2012년 제4차 약제급여평가위원회)

#### ○ 비급여

- 신청품은 “궤양성 대장염의 재발 방지, 만성 변비”에 허가받은 probiotics로서, 궤양성 대장염의 관해유지 관련 교과서 등에 효과에 대한 명확한 결론을 내기에는 근거가 불충분하여 현재로서는 probiotics 제제를 1차 요법으로 사용하는 것이 불명확하다고 되어 있으며 신청품의 임상시험 및 결과에 bias의 위험 가능성이 있는 등 효과 근거자료에 불확실성이 존재하고, 만성 변비 관련 근거자료가 부족하며 추가적 연구가 필요한 점 등을 고려시 임상적 유용성이 불분명하므로 비급여 함.

### □ 최종 결과(2012년 제11차 약제급여평가위원회)

#### ○ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “궤양성 대장염의 재발 방지, 만성 변비”에 허가받은 probiotics로서, 궤양성 대장염의 관해유지 관련 probiotics 제제를 사용하는 것에 대한 근거가 불충분하며 효과 근거자료에 불확실성이 존재하나, 다른 유지요법 약제의 심한 부작용으로 사용하기 힘든 경우 등에 사용 가능하여 진료상 필요성이 있으며 대체약제 대비 소요비용이 높지 아니하므로 급여의 적정성이 있음.
- 다만, 만성 변비에는 근거자료가 부족하며 추가적 연구가 필요한 점 등을 고려시 임상적 유용성이 불분명하므로 약값 전액 본인 부담하는 것이 타당함.

## 나. 평가 내용

#### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “궤양성 대장염의 재발 방지, 만성 변비”에 허가받은 약제로, 일부 대상 질환 (궤양성 대장염)이 희귀·난치성 질환에 해당하나<sup>1)</sup>, 현재 동일 적응증에 허가받은 mesalazine, balsalazide, sulfasalazine, azathioprine 등이 등재되어 있으며, 만성 변비에 허가받은 약제가 다수 등재되어 있으므로, 대체 가능성을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

#### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 Gram-negative bacterium으로 감염예방 및 면역조절 기능을 보이는

probiotics로<sup>2)</sup>, 궤양성 대장염의 비약물학적 치료로서 궤양성 대장염의 관해 유지에 사용됨<sup>3)</sup>.

- 궤양성 대장염 치료에서 probiotics의 효과에 대한 명확한 결론을 내기에는 근거가 불충분하므로, probiotics 제제를 1차 요법으로 사용하는 것은 아직 불명확함<sup>4)5)6)7)</sup>.
- 경구용 5-aminosalicylate (5-ASA)를 포함한 제제가 궤양성 대장염의 관해 유지의 일차 치료이며, 5-ASA로 관해 유지에 실패한 경우 6-mercaptopurine (6-MP) 또는 azathioprine을 추가하거나 probiotics를 시도해 볼 수 있음<sup>8)9)10)</sup>.
- 관해 상태의 궤양성 대장염 환자를 대상으로 이중맹검 다기관 임상시험을 수행하여 12개월 후에 궤양성 대장염의 재발율을 경험한 환자의 비율을 평가한 결과 신청품(36.4%, 40/110명)은 mesalazine(33.9%, 38/112명)과 관해 유지 효과가 동등하였음.(치료차이에 대한 95% 신뢰구간 상한치 12.8%, equivalence range 20%, p=0.003; PP군)<sup>11)</sup>
  - 흔한 이상반응은 급성 궤양성 대장염과 관련된 증상인 혈변, 설사, 복통임.  
(이상반응 발생율 신청품 42.0%, mesalazine 35.2%)
- 관해 상태의 만성 궤양성 대장염 환자를 대상으로 이중맹검 다기관 임상시험을 수행하여 12주 동안 Clinical Activity Index를 평가한 결과 신청품과 mesalazine은 유의한 차이가 없었음.(CAI변화: 신청품 1.0, mesalazine 0.1, p=0.12)<sup>12)</sup>
  - 궤양성 대장염의 재발율은 신청품이 16.0%(8/50명), mesalazine이 11.3%(6/53명)임.
  - 이상반응 발생율은 신청품이 8.6%, mesalazine이 13.3%임.
- 궤양성 대장염의 관해 유지와 관련 신청품을 포함한 probiotics 와 위약 또는 다른 치료 대안을 비교한 RCT를 대상으로 체계적 문헌고찰을 수행하여 총 4편의 연구(n=587)를 분석한 결과, 높거나(high) 또는 불분명한(unclear) risk of bias로 인하여 궤양성 대장염의 관해 유지에서 probiotics의 효과에 대한 결론을 내리기에는 자료가 불충분하였음<sup>13)</sup>.
  - probiotics와 mesalazine 간에 재발률에서 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, 이상 반응의 빈도 또한 유의한 차이 없음.
- 궤양성 대장염에서 probiotics 와 non-probiotics에 대한 메타 분석을 수행하여 관해율 (remission rate) 또는 재발율(recurrence rate)을 평가한 총 13개의 RCT를 분석한 결과, probiotics를 투여한 환자의 재발 비율은 non-probiotics 대비 0.69 (95%CI: 2.47-1.01)였으며, 경증에서 중등도군에서는 위약 대비 0.25(95%CI: 0.12-0.51)였음<sup>14)</sup>.
- 만성변비 환자<sup>15)</sup> 134명을 대상으로 한 9주간의<sup>16)</sup> 이중맹검 무작위 위약대조 임상시험에서, 4주 후(대조조사) 신청품의 평균 주당 배변횟수는  $1.4 \pm 0.8$  에서  $4.9 \pm 1.5$  로 증가하고 위약군은  $1.5 \pm 0.6$  에서  $2.6 \pm 1.0$ 으로 증가하여 신청품군에서 유의하게 높았음 ( $p < 0.001$ ). 8주 치료 후(최종조사) 주당 배변횟수는 신청품군에서  $6.0 \pm 1.3$  으로 증가한 반면, 위약군(change-over 하지 않은 환자)에서는  $1.9 \pm 1.5$  로 감소함<sup>17)</sup>.
- 기능성 변비 관련 체계적 문헌 검색을 수행하여 e. coli Nissle 1917을 포함한 probiotics 관련 5개의 RCT(n=377)를 분석한 결과, 전반적으로 제한된 근거로 인하여 변비에 대한

probiotics 의 확실한 효과를 평가하기 어려움<sup>18)</sup>.

- 신청품은 궤양성 대장염의 기존 약제 대비 안전성과 복용편의성이 개선되어 장기적으로 복용해야 하는 질환의 특성상 치료적 유익성을 기대할 수 있으나, 만성 변비에는 신청품을 사용한 연구에 대한 근거가 충분하지 않고, 관련 차후 더 많은 근거 자료가 필요함<sup>19)20)</sup>.
- 동 약제는 부작용이 적고 임상적으로 치료 약제의 선택의 폭을 넓힌다는 점을 고려하여 궤양성 대장염 관해유지에서 임산부, 수유부와 5-aminosalicylic acid 등 기존 약제에 심한 부작용으로 투여할 수 없는 경우에 인정 가능함<sup>21)</sup>.

## ○ 비용 효과성

### 1) 궤양성 대장염

- 궤양성 대장염의 재발 방지에 급여 가능한 약제 중 임상진료지침 등에서 이차약제로 권고되는 “azathioprine”을 신청품의 대체약제로 선정함<sup>22)</sup>.
- 신청품의 일일 투약비용은 █ 원으로, 대체약제의 가중 일일투약비용인 █ 원<sup>23)24)</sup>보다 저렴함.

### 2) 만성 변비

- 만성 변비에서 대체 가능한 약제 중 청구량을 고려하여 “magnesium hydroxide, lactulose cone., lactitol monohydrate”을 신청품의 대체약제로 선정함<sup>25)</sup>.
- 신청품의 일일 투약비용은 █ 원으로, 대체약제의 가중 일일투약비용인 █ 원보다 고가임<sup>26)</sup>.

## ○ 재정 영향<sup>27)</sup>

- 궤양성 대장염 관련 신청품의 대상환자수는 █ 명이고<sup>28)</sup>, 제약사 제출 예상사용량<sup>29)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 █ 원, 3차년도에 약 █ 원이 되고<sup>30)</sup>, azathioprine의 대체로<sup>31)</sup> 재정소요금액은 1차년도에 약 █ 원, 3차년도에 약 █ 원 절감될 것으로 예상됨<sup>32)</sup>.
- 만성 변비의 대상 환자수는 █ 명이고<sup>33)</sup>, 제약사에서 해당 적응증 관련 예상사용량을 제시하지 않아 재정 추계가 곤란함.

## ○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 독일, 스위스에 등재되어 있음.
- 신청품의 신청가는 대체약제 상대비율 적용 가격보다 고가에 해당됨<sup>34)</sup>.

## Reference

- 1) 2011년 『희귀·난치성질환자 의료비지원사업』 (보건복지가족부) 대상 질환임.
- 2) Michael Scheltz et al. Clinical Use of E. coli Nissle 1917 in Inflammatory Bowel. Imflamm Bowel Dis 2008;14(7):1012–1018
- 3) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 8e> Section 4. Gastrointestinal Disorders
- 4) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e
- 5) Feldman: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed. 2010
- 6) Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 2009
- 7) World Gastroenterology Organisation Global Guideline: inflammatory bowel disease: a global perspective. 2009 Jun. 4 Management of IBD Drugs in IBD management
- 8) European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. S.P.L. Travis et al for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Journal of Crohn's and Colitis (2008) 2, 24.62
- 9) Guidelines for the management of inflammatory bowl disease in adult. The IBD Section of the British Society of Gastroenterology, Gut 2004;53(Suppl V)v1–v16
- 10) Management consensus of inflammatory bowel disease for the Asia-Pacific region. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006;21:1772–1782
- 11) W. Kruis et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is an effective as with standard mesalazine. Gut 2004;53:1617–1623
- 12) W. Kruis et al. Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:853–858
- 13) Naidoo K, et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12. Art. No.: CD007443. DOI: 10.1002/14651858.CD007443.pub2.
- 14) Sang LX et al. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: A meta-analysis. World J Gastroenterol 2010 April 21;16(15):1908–1915
- 15) 평균 유병기간 18.8년. [inclusion criteria] 18세 이상, 최소 1년 이상 만성변비를 겪고 있는 환자, 자발적인 배변활동이 1주일에 2회 이하인 경우
- 16) 1주간 run-in phase 후 8주간 투약, 4주 후 주당 배변횟수가 2회 이하인 환자는 다른 치료대안으로 change-over 가능하게 함.
- 17) Mollenbrink et al. Treatment of chronic constipation with physiological Escherichia coli bacteria; Result of a clinical study of the efficacy and tolerability of microbiological therapy with E.coli Nissle 1917 strain (Mutaflor®). Medizinische Klinik; Division of the German Internal Medicine Organisation 1994 Nov 15;89(11):587–93
- 18) Chmielewska A et al. Systematic review of randomised controlled trials: Probiotics for functional constipation. World Journal of Gastroenterology 2010 January 7;16(1):69–75 ISSN 1007–9327
- 19) 대한소화기학회

- 20) 대한장연구학회 [REDACTED]
- 21) 건강보험심사평가원 상근심사위원 자문 [REDACTED]
- 22) 6-Mercaptopurine 는 허가 범위 초과로 급여되고 있으므로 대체약제에서 제외함 [REDACTED]
- 23) 2011년 연간 가중평균가 기준이며, 기등재 목록정비로 인하(예정)된 최종 약가를 반영함
- 24) CBC검사 비용 반영(3개월마다 1회), 1일 투여량: 6-MP 0.75 ~ 1.5mg/kg, azathioprine 2.0~2.5mg/kg, 성인 60kg 기준
- 25) 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.3.2 소요(투약)비용 비교대상  
- 소량 청구품목이 다수 등재되어 있는 등 분석의 어려움이 있는 경우에 사용량 등을 고려.  
- 산출된 대체약제 가중평균가가 현저히 불합리하다고 판단되는 경우(대체약제 간 효과가 열등하거나 비용이 고가인 약제가 포함된 가중평균가 등)
- 26) 2011년 연간 가중평균가 기준이며, 기등재 목록정비로 인하(예정)된 최종 약가를 반영함
- 27) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 28) 건강보험 청구자료: 2011년 연간 궤양성대장염 상병코드([REDACTED])로 청구되고 대체가능약제 (azathioprine, 6-MP)를 투여받은 환자수(azathioprine 투여 환자는 [REDACTED]명임)
- 29) 제약사 제출 예상사용량(1차년도: [REDACTED]캡슐, 2차년도: [REDACTED]캡슐, 3차년도: [REDACTED]캡슐)
- 30) 절대재정 소요금액 = 제약사 연도별 예상사용량 × 신청가
- 31) 직전년도 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 후 청구비중과 동일하다고 가정함
- 32) 재정증감액 = 제약사 연도별 예상사용량 × (신청품의 일일투약비용 - 대체약제의 일일투약비용)
- 33) 건강보험 청구자료: 2011년 연간 변비 상병코드(K59.0)로 청구되고 완하제를 투여받은 환자수
- 34) 독일, 스위스. 2011년 9월 평균 최종매매고시환율을 기준