

## 약제 요양급여의 적정성 평가 결과

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

**제형, 성분·함량 :**

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

**효능 효과 :**

- 궤양성 대장염의 재발방지

**약제 급여 평가 위원회 심의 일**

2010년 제2차 약제급여평가위원회 : 2010년 2월 25일

2010년 제4차 약제급여평가위원회 : 2010년 4월 22일(재평가)

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2010년 2월 22일

※ 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(2010년 제2차 약제급여평가위원회)

#### 비급여

- 신청품은 “궤양성 대장염의 재발 방지”에 허가받은 probiotics로 다른 유지요법 약제의 심한 부작용으로 사용하기 힘든 경우 등에 사용할 수 있으나, 대체약제와 비교 시 임상적 유용성의 개선이 불분명하고 투약비용이 고가로 비용효과적이지 않으며, 외국 조정평균가보다 고가에 해당하므로 비급여 함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(■■■원) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.

### 최종결과

#### 제약사가 ■■■원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음

※ 2010년 제 4차 약제급여평가위원회 평가결과: 조건부 비급여

- 신청품은 “궤양성 대장염의 재발 방지”에 허가받은 probiotics로 다른 유지요법 약제의 심한 부작용으로 사용하기 힘든 경우 등에 사용할 수 있으나, 대체약제와 비교 시 임상적 유용성의 개선이 불분명하고 소요비용이 대체약제보다 고가로 비용효과성이 불분명하므로 비급여 함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(■■■원)<sup>1)</sup> 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “궤양성 대장염의 재발 방지”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 회귀·난치성 질환에 해당하나<sup>2)</sup>, 현재 동일 적응증에 허가받은 mesalazine, balsalazide, sulfasalazine, azathioprine, 6-mercaptopurine 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 Gram-negative bacterium으로 감염예방 및 면역조절 기능을 보이는 probiotics로<sup>3)</sup>, 궤양성 대장염의 비약물학적 치료로서 궤양성 대장염의 관해 유지에 사용됨<sup>4)</sup>.
  - 경구용 5-aminosalicylate (5-ASA)를 포함한 제제가 궤양성 대장염의 관해 유지의 일차 치료이며<sup>5)6)7)</sup>, 5-ASA로 관해 유지를 실패한 경우 6-mercaptopurine(6-MP) 또는 azathioprine을 추가하거나 probiotics를 시도해 볼 수 있음<sup>7)</sup>.
- 관해 상태의 궤양성 대장염 환자를 대상으로 이중맹검 다기관 임상시험을 수행하여 12개월 후에 궤양성 대장염의 재발을 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>8)</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>9)</sup>
  - 궤양성 대장염의 재발율은 신청품이 16.0%(8/50명), mesalazine이 11.3%(6/53명)임.
  - 이상반응 발생율은 신청품이 8.6%, mesalazine이 13.3%임.
- 신청품은 다른 유지요법 약제(5-ASA, azathioprine)들을 심한 부작용으로 인하여 사용하기 힘든 경우에 한하여 고려 해 볼 수 있음.<sup>10)</sup>

### ○ 비용 효과성

- 궤양성 대장염의 재발 방지”에서 5-ASA가 일차 치료이며, 신청품은 급여기준(안)에 따라 5-ASA 및 azathioprine의 심한 부작용으로 투여가 곤란한 경우에 사용하는 2차 약제이므로<sup>11)</sup>, 현재 보험 등재된 약제 중 2차로 사용가능한 약제인 6-MP을 대체약제로

선정함.

- 5-ASA 및 azathioprine은 현재 보험에서 급여제한 없이 사용됨.
- 신청품과 6-MP의 직접비교 또는 간접비교 문헌은 검색되지 않아 임상적 유용성 비교에 불확실성이 있음.
- 신청품의 1일 소요비용은 █원으로, 비교약제인 6-MP의 가중 1일 소요비용인 █원<sup>12)6)7)13)14)15)</sup>보다 고가임.
  - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 █/캡슐임.

○ 재정 영향<sup>16)</sup>

## 1) 신청약가 기준

- 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>17)</sup>은 1차년도에 약 █원, 3차년도에 약 █원이 되고, 6-MP의 대체로 인한 재정소요금액<sup>18)</sup>은 1차년도에 약 █원, 3차년도에 약 █원으로 증가될 것으로 예상됨.
  - 급여기준(안)에 따른 신청품의 사용량은 해당상병에서 5-ASA또는 azathioprine의 청구량에 이상반응으로 인한 임상시험 중단 비율을 적용하였으므로, 임산부·수유부을 고려 시 증가할 수 있음.

## 2) 대체약제 가중평균가 기준

- 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>19)</sup>은 1차년도에 약 █원, 3차년도에 약 █원이 되고, 6-MP의 대체로 재정증감<sup>18)</sup>은 없음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 독일, 스위스에 등재되어있음.
- 신청품의 신청가는 대체약제 상대비율 적용 가격보다 고가에 해당함<sup>20)</sup>.

## Reference

- 1) 교과서 및 가이드라인에 따라 비교약제(6-MP)의 모니터링(CBC 검사) 비용을 반영함. 2009년 가중평균가 기준.
- 2) 해당 질환은 보건복지가족부의 2009년 「희귀·난치성 질환자 의료비지원사업」 대상 질환임.
- 3) Michael Scheltz et al. Clinical Use of *E. coli* Nissle 1917 in Inflammatory Bowel. *Imflamm Bowel Dis* 2008;14(7):1012-1018
- 4) Pharmacotherapy 6th
- 5) 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
- 6) Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adult. The IBD Section of the British Society of Gastroenterology, *Gut* 2004;53(Suppl V):v1-v16
- 7) Management consensus of inflammatory bowel disease for the Asia-Pacific region. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006;21:1772-1782
- 8) W. Kruis et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617-1623
- 9) 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
- 10) 대한소화기학회 [REDACTED]
- 11) 중앙심사평가조정위원회(일자: 2010년 2월 22일)
- 12) 1일 투여량 0.75~1.5mg/kg. 성인 60kg기준. CBC검사 비용 반영(3개월마다 1회). 2009년 가중 평균가 기준. 1일소요비용(중간값 기준): [REDACTED]원.
- 13) Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics
- 14) American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130(3):935-9.
- 15) 대한내과학회 [REDACTED], 대한소화기학회 [REDACTED]
- 16) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 17) 절대재정소요금액 = 신청품의 예상 사용량 × 신청가격  
[REDACTED]
- 18) 대체로 인한 재정증감 = 신청품의 예상사용량/2캡슐 × (신청품의 1일소요비용 - 대체약제의 1일 소요비용)  
※ 대체약제의 CBC 모니터링 비용을 반영함.
- 19) 절대재정소요금액 = 신청품의 예상사용량×대체약제 가중평균가를 반영한 신청품의 단위비용  
[REDACTED]
- 20) 독일, 스위스. 2009년 10월 평균 최종매매고시환율 기준.