

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

Eltrombopag olamine 25mg/정, 50mg/정

(레볼레이드정 글락소스미스클라인)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 eltrombopag olamine 25mg, 50mg

☐ **효능 효과 :**

- 코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소성 자반증 환자에서의 저혈소판증 치료

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의일**

2010년 제13차 약제급여평가위원회 : 2010년 11월 18일

중앙심사평가조정위원회 (일자: 2010년 10월 25일)

※ 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 없음.

- 신청품은 “코르티코스테로이드 또는 면역글로블린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소성 자반증 환자에서의 저혈소판증 치료”에 허가받은 새로운 기전의 약제로, 위약대비 혈소판수가 유의하게 높아지나, 대체약제 대비 고가로 비용효과성이 불분명하므로 비급여함¹⁾

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “코르티코스테로이드 또는 면역글로블린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소성 자반증 환자에서의 저혈소판증 치료”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환²⁾에 해당하나, 현재 해당 적응증에 cyclophosphamide, rituximab, etoposide 등이 보험급여³⁾ 되고 있으므로, 대체가능성을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 혈소판 증식인자 수용체(TPO) 작용제⁴⁾로서, 코르티코스테로이드 또는 면역글로블린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소성 자반증[ITP, Immune(Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura] 환자에서의 저혈소판증 치료제로, 2차 또는 3차 치료제(Category A)로 추천되고 있음⁵⁾
- 신청품과 타약제와의 직접 비교 임상시험자료는 검색되지 않았으며 위약(Standard of care)대조 임상시험 결과 신청품은 위약대비 혈소판 수가 투여 43일째, 6개월에서 유의하게 높았으나, 치료 중단 후 2주 내에 기저수준으로 복귀함.
 - ITP환자에서 위약 대비 43일 째 50,000 per μL 이상의 혈소판 수를 보인 환자 수의 비율은 유의하게 높았음(43[59%] of 73 vs 6[16%]of 37; 오즈비는 9.61, [95% CI 3.31-27.86], $p<0.0001$). 치료기간 동안 1개 이상의 부작용(adverse events)을 경험한 환자 비율은 치료군과 위약군에서 각각 45(59%), 14(37%) 이었으며, eltrombopag group의 주된 부작용은 nausea 와 vomiting임. grade 3-4 adverse events의 빈도(eltrombopag, 2[3%], placebo 1[3%])와 연구 종료를 할 정도의 부작용(eltrombopag, 3[4%];placebo, 2[5%])은 두 그룹에서 유사함⁶⁾.
 - ITP환자에서 위약대비 6개월 동안 50,000/ μL 이상 400,000/ μL 이하의 혈소판 수를 가진 환자의 오즈비는 8.2, [99% CI, 3.59, 18.73], $P<0.0001$)로 유의하게 높았

음. 전반적인 부작용 발생은 eltrombopag(87%)과 위약(92%)이 유사하였고, 대부분 mild 또는 moderate 수준이었으며, 발견된 부작용 중 두 군에서 모두 두통이 가장 흔한 증상임⁷⁾.

- 신청품은 TPO receptor agonist로 혈소판 생성을 증가시켜⁸⁾⁹⁾, 혈소판 파괴를 저지하는 기존의 전통적인 치료제에 반응하지 않는 환자에서 추가로 사용할 수 있음¹⁰⁾

○ 비용 효과성

- 신청약제는 “[REDACTED]” 에 급여가 타당하며¹¹⁾¹²⁾, 가이드라인과 허가사항 및 급여기준(안)을 고려하여 사용가능한 약제인 rituximab, cyclophosphamide, etoposide를 신청품의 대체약제로 선정함¹³⁾.
- 신청품과 대체약제 간 직접 비교자료가 없으며, 시험방법 등의 차이로 인해 효과비교에 불확실성이 존재함¹⁴⁾.
- 신청품의 소요비용은 [REDACTED] 원¹⁵⁾으로 rituximab은 [REDACTED] 원¹⁶⁾, cyclophosphamide 단독 또는 병용요법(etoposide 포함)은 [REDACTED] 원~[REDACTED] 원¹⁷⁾보다 고가에 해당함.

○ 재정 영향¹⁸⁾

- 제약사 제시한 대상환자수¹⁹⁾는 1차년도에 [REDACTED]명에서 3차년도에 [REDACTED]명이며, 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁰⁾은 1차년도에 약 [REDACTED] 원, 3차년도에 약 [REDACTED] 원이며, 이중 비장절제술불응환자에 대한 비용²¹⁾은 1차년도에 약 [REDACTED] 원, 3차년도에 약 [REDACTED] 원임.
- 급여기준(안)을 고려한 대상환자수²²⁾는 [REDACTED]명으로, 절대재정소요금액은 약 [REDACTED] 원²³⁾임²⁴⁾.
 - 신청품의 1인당 치료기간 및 비장절제술 금기 환자수에 따라 재정영향은 증감함.

○ 제외국 등재현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일, 스위스의 약가집에 수재됨.

Reference

- 1) 신청품 및 대체약제의 비교 가능한 투여기간 및 주기가 불분명하므로 대체약제 가중평균가 산출이 불가함.
- 2) 2009년 보건복지부가족부 고시 2009-208호에 의거, 본일일부부담금 산정특례에 관한 기준 제5조 별표4. 파. 혈소판 관련 질환 중 “D69.6, D69.3”에 포함.
- 3) Rituximab은 만성 저항성 특발성 혈소판 감소성 자반증(chronic refractory ITP)에 스테로이드, 면역글로불린, anti-D 항체, vincristine, danazol, azathioprine, cyclophosphamide 등 약제치료에 실패하고 비장적출술에 불응 또는 금기인 경우 (이하 생략) - 허가사항 (효능·효과, 용법)을 초과하여 투약할 수 있으며, 약값은 환자가 부담토록 함
- 4) Martindale the complete drug reference, accessed on 22 APR 2010
- 5) Proven D et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010 Jan;115:168-186
- 6) James B Bussel et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet :2009;373:641-48
- 7) Gregory Cheng, Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia(RAISE): 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet 2010 Aug 23 [Epub ahead of print]
- 8) Martindale: the complete drug reference 37th
- 9) Harrison's principles of internal medicine (in 2 vols) 17th ed. 2008. Chapter 109 Disorders of Platelets and Vessel Wall - Thrombocytopenia> Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP)
- 10) 대한혈액학회 ()
- 11) 유럽국가 허가 사항 : Revolade is indicated for adult chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP) splenectomised patients who are refractory to other treatments (e.g. corticosteroids, immunoglobulins). Revolade may be considered as second line treatment for adult non-splenectomised patients where surgery is contraindicated.
- 12) 중앙심사평가조정위원회 평가결과 ()
- 13) rituximab, cyclophosphamide, etoposide는 허가초과로 인정되어 허가된 regimen이 없으므로, 가이드라인 및 학회제시 요법으로 검토함.
- 14) James B Bussel et al. 2009 에 따르면 신청품은 43일째 반응률 58.9%, Nichola cooper et al. 2004에 의하면 rituximab의 4주 투약 후 overall response($\geq 50 \times 10^9/L$) rate 54%, Proven D et al. 2010에 따르면 cyclophosphamide병용요법은 overall response rate 68%임.
- 15) 신청품의 임상시험에 따른 약물투여기간(6개월,26주) 기준, 제약사 제시 예상 사용량에 따라 25mg과 50mg정의 사용비율 () 적용
- 16) rituximab관련 문헌과 청구량 분석결과를 반영하여, rituximab은 6개월(26주)간 1주기(375mg/m²/주 4주간 투약) 사용으로 산출.
- 17) 신청품의 임상시험에 따른 약물투여기간(6개월,26주) 기준으로 환산한 비용
 - 1) Cyclophosphamide 단독요법:
 - * Proven D et al, Blood 2010 Jan;115:168-186 반영: ()
 - 2) Cyclophosphamide병용요법 (학회의견에 따라 1주기: 4주마다)
 - * Proven D et al, Blood 2010 Jan;115:168-186 반영: ()
 - * 학회의견 반영: ()

18) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

19) $\frac{VV}{\text{환자수}}$

20) 절대재정소요비용=제약사 예상 환자수(명)*신청약가중간값{(원/25mg+원/50mg)/2}*365일, 제약사 제출한 증량(50mg⇒75mg)하는 환자수의 비율을 25mg:50mg에 적용하여 1:1의 비율로 산정함에 따라 신청 약가중간값 적용

21) 절대재정소요비용=제약사 예상 비장절제술불응 환자수(명)*신청약가중간값{(원/25mg+원/50mg)/2}*일[]

22) []

23) 절대재정소요비용=대상환자수*신청약가중간값{(원/25mg+원/50mg)/2}*365일

24) 신청품과 대체요법의 비교 가능한 투여기간 및 투여 주기가 불분명하므로 대체로 인한 재정증감 추정은 불분명함.