

## 약제 요양 급여의 적정성 평가 결과

### Loteprednol etabonate 5mg/1ml

(로테맥스점안현탁액0.5%, 바슈롬싸우스 아시아인크)

**제형, 성분·함량 :**

- 1ml 중 loteprednol etabonate 5mg

**효능 효과 :**

- 1. 계절성 알러지성 결막염, 거대 유두 결막염의 스테로이드 반응성 염증 치료
- 2. 안과 수술 후 염증의 치료

**약제급여평가위원회 심의 일**

2011년 제10차 약제급여평가위원회 : 2011년 8월 18일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

## 가. 평가 결과

### □ 최종결과

○ 제약사가 ■■■원 이하를 수용하였으므로, 급여의 적정성이 있음.

※ 2011년 제10차 약제급여평가위원회평가결과: 조건부 비급여

- 신청품은 “계절성 알러지성 결막염, 거대 유두 결막염의 스테로이드 반응성 염증 치료, 안과 수술 후 염증의 치료”에 허가받은 약제로 안내압 상승의 발생빈도가 감소하여 비교적 안전하게 사용할 수 있으나, 임상적 유용성 개선에 대한 자료가 불충분하고 가격이 고가로서 비용효과성이 불분명하므로 비급여함
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용인 ■■■이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “계절성 알러지성 결막염, 거대 유두 결막염의 스테로이드 반응성 염증 치료, 안과 수술 후 염증의 치료”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 해당 적응증에 허가받은 스테로이드 점안제가 다수 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 스테로이드 점안제로서 기존의 스테로이드성 점안제에 비해 안내압(Intraocular Pressure)상승률이 낮은 등 부작용의 발생 빈도가 감소하여 비교적 안전하게 사용할 수 있는 제품임<sup>1)2)</sup>
  - 국소 스테로이드 점안제는 안내압(Intraocular Pressure)을 상승시키나, fluoromet holone acetate, medrysone, loteprenol은 다른 제제에 비해 안내압 상승률이 낮은 점안제<sup>3)</sup>임.
  - 신청품의 효과에 대한 기등제 스테로이드제제와의 직접비교 임상시험이 검색되지 않았고, 일부 소수의 스테로이드 반응성 성인에 대한 비교임상<sup>4)</sup> 및 신청성분 포함 모든 임상시험에 대한 review 결과<sup>5)</sup> Prednisolone acetate 1%에 비해 안압 상승이 낮은 경향을 보임.
- 계절 알레르기성 결막염의 병력이 있는 환자(n=293)를 대상으로 이중맹검, 무작위 배정, 위약대조 임상시험을 수행한 결과, 예방적으로 6주간 Loteprednol etabonate

0.5%를 투여한 환자군은 위약군 대비 꽃가루가 날리는 시즌동안 1차 흡산 점수지표(가려움증, 결막충혈 정도)를 통해서 알레르기 반응을 나타내는 빈도가 적은 것으로 나타남.(1차 흡산점수: 시험군 1.16→0.88, 위약군 1.17→1.50, 치료효과차이 0.67, 95%CI 0.47-0.87, P=0.001)<sup>6)</sup>

- 콘택트 렌즈를 착용한 사람 또는 48시간 이내에 렌즈착용 중단한 사람(n=223)을 대상으로 무작위배정, 위약대조 임상시험을 6주간 수행한 결과, Loteprednol etabonate0.5%군에서 위약대비, 1차 유효성 평가결과인 유두의 개수, 가려움 및 렌즈 착용감 증상이 개선된 것으로 나타남. [유두의 개수: 1점 이상 개선(시험군 78% vs. 대조군 51%, P=0.001), 가려움 개선(95% vs 81%, P=0.001), 렌즈착용감 (87% vs. 77%, P=0.053)]<sup>7)</sup>

- 시험군에서 3명 환자에서 안압 상승이 나타났으며, 투여 중단 후 7일 이내에 안압은 정상으로 돌아옴.

- 콘택트렌즈 착용과 연관된 GPC를 지닌 성인 환자(n=220)를 대상으로 무작위배정, 위약대조 임상시험을 6주간 수행한 결과, Loteprednol etabonate0.5%군에서 유두의 개수, 가려움 및 렌즈 착용감 증상이 개선된 것으로 나타남. [유두의 개수: 최소 1등급 이상 개선된 비율 - 시험군 75% vs. 대조군 50%, (두 그룹간의 차이, 95%CI, 13%, 37%, P=0.001), 가려움 개선 비율 - 92% vs. 76%,(95%CI, 7%, 25%, P=0.001), 렌즈불내성 개선 비율 - 84% vs. 66%,(95%CI, 7%, 29%, P=0.002)]<sup>8)</sup>

- 시험군 환자 중 3명이 최소 1회 이상의 치료방문에서 baseline대비 안압이 10mmHg이상 상승이 나타났으며, 이들 피험자들 중 한 명은 치료 중단이 요구됨

- 콘택트렌즈로 인한 거대결막유두염에 걸린 환자(n=110)를 대상으로 무작위배정, 위약대조 임상시험을 4주간 수행한 결과, Loteprednol etabonate0.5%군에서는 4주 후 31명(57%)의 환자에게서 중증도 호전이 관찰되었고, 9명(16%)의 환자에게서는 유두(papillae)가 사라졌으며, 중증으로 나타난 환자는 없었으며, 위약 투여군에서는 환자의 호전도는 느리게 관찰되었으며, 유두가 사라진 환자는 1명(2%)이었으며, 4명(8%)의 환자가 여전히 중증의 증상을 보였음<sup>9)</sup>.

- 투여 후 21일, 28일 후 Loteprednol etabonate 투여 환자 및 위약 투여 환자의 안압상승 정도를 평가했을 때 두 투여군 모두 안압에 큰 영향을 끼치지 않았으며, Loteprednol etabonate군이 위약군 보다 안압상승 정도가 더 높게 나타났음 (21일 p=0.03, 28일 p<0.005).

- 인공수정체 삽입술을 받은 백내장 환자(n=222)를 대상으로 무작위배정, 위약대조 임상시험을 14일간 수행한 결과, 최종 방문까지, 전방 염증(anterior chamber inflammation, ACI)의 소실율은 Loteprednol etabonate0.5%(LE)군은 64%(70/109)이었고, 위약군은 29%(33/113)임 (p<0.001)<sup>10)</sup>

- Loteprednol etabonate군의 피험자 3명에서 안압이 수술 전 값보다 10mmHg이

상 상승하였으며, 투여후 최소 1건 이상의 이상반응을 보고한 피험자의 비율은 Loteprednol etabonate군에서 58%(64/110)이었고, 위약군에서 80%(94/117)이었음.

- 인공수정체 삽입술을 받은 백내장 환자(n=202)를 대상으로 무작위배정, 위약대조 임상시험을 14일간 수행한 결과, 최종 방문까지, 전방 염증(anterior chamber inflammation, ACI)의 소실율은 Loteprednol etabonate 0.5%(LE)군은 55%(56/102)이었고, 위약군에서는 28%(28/100)이었음( $p < 0.001$ )<sup>11)</sup>
  - Loteprednol etabonate 0.5%(5/102)군과 위약군의 25%(25/101)는 치료실패로 간주되었고, 이 차이는 통계적으로 유의하였으며( $p < 0.001$ ), Loteprednol etabonate군에서 10mmHg 이상의 안압상승은 보고되지 않았으며, 위약군 중 1명이 안압이 10mmHg 이상 상승하였음.
- 백내장 수술 후 24시간된 환자(n=60)를 대상으로 Ketorolac tromethamine 0.5%(NSAIDs 국소점안제) 또는 Loteprednol etabonate 0.5%를 투약하고 무작위로 전향적 임상시험을 30일간 수행한 결과, 증상과 염증반응 및 안압과 flare 측정도에서도 두 군간의 통계적으로 유의한 차이가 없었음.<sup>12)</sup>

#### ○ 비용효과성 평가

- 신청품은 교과서<sup>13)</sup> 및 임상진료지침<sup>14)</sup>이나 학회의견<sup>15)</sup> 등을 고려하여 기 등재된 스테로이드 점안제인 fluorometholone, fluorometholone acetate, prednisolone acetate, rimexolone, dexamethasone를 대체약제로 선정함.
- 신청품의 치료기간당 투약비용은 [ ]<sup>16)</sup>으로 대체약제 치료기간당 가중투약비용인 [ ]<sup>17)</sup>보다 고가임.
  - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 [ ]<sup>18)</sup>임.
- 신청품과 기존 스테로이드제제와의 효과를 직접비교한 임상시험자료는 검색되지 않았으며, 안내압 상승의 발생빈도가 감소하여 비교적 안전하게 사용할 수 있으나 임상적 유용성 개선에 대한 자료가 불충분하고 가격이 고가로서 비용효과성이 불분명함.

#### ○ 재정 영향 검토<sup>19)</sup>

- 제약사 신청약가([ ]) 기준
  - 제약사 제출 예상사용량<sup>20)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 [ ], 3차년도에 약 [ ]이 되고, 스테로이드 점안제의 대체로 재정소요금액은 1차 년도에 약 [ ], 3차년도에 약 [ ] 증가될 것으로 예상됨<sup>21)</sup>.
- 대체가중평균가([ ]) 기준

- 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>22)</sup>은 1차년도에 약 [REDACTED], 3차년도에 약 [REDACTED]이 되고, 스테로이드 점안제의 대체로 인한 재정증분은 없음<sup>23)</sup>.

○ 제외국 등재현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 독일, 이태리, 영국에 등재되어 있음

## Reference

- 1) 대한안과학회의견 ([REDACTED])
- 2) American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM); 2004. 77 p
- 3) American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM); 2004. 77 p
- 4) Jimmy D. et al. Intraocular pressure response to loteprednol etabonate in known steroid responders., J Ocul Pharmacol. 1993 Summer;9(2):157-65.
- 5) Gary D. Novack et al. Change in intraocular pressure during long-term use of loteprednol etabonate, J Glaucoma. 1998 Aug;7(4):266-9.
- 6) Steven J. Dell, A Controlled Evaluation of the Efficacy and Safety of Loteprednol Etabonate in the Prophylactic Treatment of Seasonal Allergic Conjunctivitis. Loteprednol Allergic Conjunctivitis Study Group. Am J Ophthalmol. 1997 Jun;123(6):791-7.
- 7) Friedlaender MH et al. A double-masked, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of loteprednol etabonate in the treatment of giant papillary conjunctivitis. The Loteprednol Etabonate Giant Papillary Conjunctivitis Study Group I. Am J Ophthalmol. 1997 Apr;123(4):455-64.
- 8) Penny Asbell et al, A double-masked, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of loteprednol etabonate in the treatment of giant papillary conjunctivitis., CLAO J. 1997 Jan;23(1):31-6.
- 9) Bartlett JD, Safety and efficacy of loteprednol etabonate for treatment of papillae in contact lens-associated giant papillary conjunctivitis. Curr Eye Res. 1993 Apr;12(4):313-21.
- 10) Robert Stewart, MD et al(Inflammation Study Group 1), Double-masked, placebo-controlled evaluation of loteprednol etabonate 0.5% for postoperative inflammation. Cataract Refract Surg. 1998 Nov;24(11):1480-9.
- 11) Robert Stewart, MD et al(Inflammation Study Group 2),A Double-masked, placebo-controlled evaluation of loteprednol etabonate 0.5% for postoperative inflammation. Ophthalmology. 1998 Sep; 105(9):1780-6.
- 12) Holzer MP et al. Comparison of ketorolac tromethamine 0.5% and loteprednol etabonate 0.5% for inflammation after phacoemulsification: prospective randomized double-masked study.
- 13) Yanoff & Duker: Ophthalmology, 3rd ed
- 14) Conjunctivitis : American Academy of Ophthalmology 2008
- 15) 대한안과학회의견 ([REDACTED])
- 16) [REDACTED]
- 17) [REDACTED]

\* '신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준'에 의하면 외용제이면서 급성질환(2~3주 투여)인 경우 규

격단위를 감안하여 투약비용을 산출함.

\* [REDACTED].

- 18) 대체약제 가중평균한 치료기간당 투약비용을 최소 용기 단위(5ml)로 나눈 값(원미만 절사)
- 19) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 20) [REDACTED]
- 21) 재정증분 = 신청품의 예상 사용량 \* (신청품의 투약기간당 소요비용-대체약제의 투약기간 당 가중 투약비용)
- 22) 절대재정소요금액={신청품 예상사용량(ml)×대체약제의 투약기간 당 가중투약비용([REDACTED])}. 제약사 제시 예상 사용량([REDACTED]) 기준
- 23) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.