

약제 요양 급여의 적정성 평가 결과

eculizumab 300mg (솔리리스주, 한독약품)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 바이알 중 eculizumab 300mg

☐ **효능 효과 :**

- 용혈을 감소시키기 위한 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH; Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) 환자의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의 일**

2011년 제1차 약제급여평가위원회 : 2011년 1월 20일

2011년 제10차 약제급여평가위원회 : 2011년 8월 18일(재평가)

2011년 제14차 약제급여평가위원회 : 2011년 11월17일(재심의)

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2010년 11월 15일, 2011년 8월 16일

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

가. 평가 결과

☐ 1차 평가 결과(2011년 제1차 약제급여평가위원회)

○ 비급여

- 신청품은 “용혈을 감소시키기 위한 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 환자의 치료”에 허가된 약제로 수혈 의존성 및 용혈 감소 효과 등에서 위약대비 유의한 효과를 보이나, 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않으며, 비용효과성이 불분명하므로 비급여함.

☐ 재평가 결과(2011년 제10차 약제급여평가위원회)

○ 재심의

- 결정신청 및 재평가 신청되어 현재 검토 중에 있는 ‘솔리리스주’는 고가의 약제로서 보험재정에 미치는 영향이 상당한 점 등을 고려하여, 보건복지부와 논의 후 재심의 하는 것으로 함

☐ 최종 결과(2011년 제14차 약제급여평가위원회)

○ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “용혈을 감소시키기 위한 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 환자의 치료”에 허가받은 약제로 수혈 의존성 및 용혈 감소 효과 등에서 위약대비 유의한 효과를 나타내며, 희귀질환에 사용되는 등 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하므로 급여의 적정성이 있으나, 고가의 약제로서 재정에 미치는 영향이 상당히 클 것으로 예상되므로, 공단 협상 시 재정 부담 측면에 대한 고려가 필요함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “용혈을 감소시키기 위한 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 환자의 치료”에 허가 받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 약제가 등재되어 있지 않고, 급여기준(안)에 해당하는 PNH의 경우 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 해당하며, 대상 질환은 희귀질환이고¹⁾, 생존기간의 연장 등 임상적으로 의미 있는 개선이 인정 가능하므로 진료상 반드시 필요한 약제에 해당함.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 PNH 적혈구 용혈의 원인이 되는 보체의 C5에 선택적으로 결합하여 보체의 활성화를 억제시키는 humanized monoclonal antibody로, PNH 환자의 보체 의존적 용혈을 조절함²⁾.
- 신청품 및 PNH에 대한 임상진료지침은 검색되지 않으며, 교과서 등에서 PNH 환자의 혈관 내 용혈 및 수혈 요구량을 감소시키는 약제로 소개됨³⁾⁴⁾.
- 위약대조 3상 임상(TRIUMPH): 지난 12개월 동안 4회 이상 수혈 받은 18세 이상의 PNH환자에서 신청품(43명), 위약(44명)을 26주간 투여한 이중맹검, 무작위배정, 3상 임상에서⁵⁾ 수혈 없이 헤모글로빈(Hb) 수치가 안정화된 환자의 비율⁶⁾은 신청품군 49%(21/43명), 위약군 0%(0/44명)이었으며, 시험 기간 동안 투여된 적혈구 unit 수는 신청품군 0 unit 위약군 10 unit로 두 1차 평가변수 모두 유의한 차이를 보임($p<0.001$).
 - 2차 평가변수인 수혈 비의존성, LDH(Lactate dehydrogenase)로 측정한 용혈 감소 효과, FACIT-fatigue⁷⁾로 평가한 피로감의 개선, EORTC QLQ-C30⁸⁾으로 평가한 삶의 질에서도 신청품은 위약군 대비 유의한 개선을 보임($p<0.001$).
 - 신청품군의 가장 흔한 부작용은 두통, 비인두염, back pain, 오심 등이며 두 군간 이상반응의 발생율은 통계적 유의차 없음.
- 단일군 공개 3상 임상(SHEPHERD): 지난 24개월 동안 1회 이상 수혈 받았거나 수혈을 원하지 않는 18세 이상의 PNH환자 97명에서 신청품을 52주간 투여한 비맹검, 단일군, 3상 임상에서⁹⁾ LDH AUC는 기저치에 비해 유의하게 감소하였으며(median change: $-632264\text{U/L} \times \text{day}$, $p<0.001$) median LDH는 $2201\pm105\text{U/L}$ 에서 $297\pm21\text{U/L}$ 로 감소해($p<0.001$) 용혈 억제효과를 보임.
 - 수혈량의 중간값은 환자 당 8.0 unit에서 0.0 unit이며($p<0.001$), 51%는 수혈 비의존성을 보임. FACIT-fatigue로 평가한 피로감의 개선, EORTC QLQ-C30으로 평가한 삶의 질은 치료이후 유의하게 개선됨($p<0.001$).
 - 보고된 감염관련 이상반응 중 8.3%가 신청품과 관련이 있을 것으로 생각되나 명확한 인과관계는 알려지지 않음.

- Open-label extension study: TRIUMPH, SHEPHERD 및 pilot study를 완료한 환자 187명을 대상으로 신청품을 102주간 투여한 비맹검 장기연장 시험에서¹⁰⁾ 신청품 투여 전 TE(Thromboembolism)사건은 7.37건/100patient-year(총 124건)에서 치료 후 1.07건/100pt-y(총 3건)으로 감소함($p < 0.001$, 상대적 감소는 85%, 절대 감소는 6.3건/100pt-y).
- 영국의 Leeds PNH center에서 신청품을 투여 받은 PNH환자 79명에 대한 관찰적 분석 연구에서¹¹⁾, 8년간(2002~2010년) 생존율은 영국 통계청(UK Office of National Statistics)의 연령, 성별이 짝지어진 정상인의 생존율과 통계적 유의차 없으며($p=0.46$), 신청품 출시전 7년간의 유사한 PNH환자 30명의 생존율보다 우수함($p=0.03$).
 - 신청품 투여전 21명/79명(27%)에서 혈전증이 발생하였으나(5.6event/100patient years), 신청품 투여 후 2명의 환자에서 혈전증이 발생하였으며(0.8event/100patient years, $p < 0.001$), 혈전증 병력이 없는 21명의 환자에서 예방적 wafarin 사용을 중단하였으나 TE가 발생하지 않음.
 - 신청품 투여군 중 수혈을 필요로 했던 61명은 신청품 투여 후 12개월간 평균 수혈량이 74% 감소하였으며(신청품 투여직전 12개월 19.3 unit → 신청품 투여 후 최근 12개월 5.0 unit, $P < 0.001$), 그 중 40명(66%)이 12개월 이상 수혈을 필요로 하지 않았음.

○ 비용 효과성

- 기 등재된 약제 중 PNH에 허가 받은 약제는 없음
 - danazol 경구제가 급여 기준¹²⁾에 의해 급여 인정되고 있으나, PNH에 대한 반응은 보고된 바 없음¹³⁾¹⁴⁾
- 신청품의 연간 소요비용은 투여 첫 1년에 ■■■■원, 2년부터 ■■■■원임
 - 참고적으로 스테로이드, danazol, 동종조혈모세포 이식의 연간 소요 비용은 prednisolone¹⁵⁾: ■■■■원, danazol¹⁶⁾: ■■■■원, 동종조혈모세포이식: ■■■■원¹⁷⁾임

○ 재정 영향¹⁸⁾

- 제약사 제출 대상 환자수¹⁹⁾는 1차 년도에 ■■■■명에서 3차 년도에 ■■■■명으로 증가할 것으로 예상되며, 제약사 제출 예상사용량²⁰⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²¹⁾은 1차 년도에 약 ■■■■원, 3차 년도에 약 ■■■■원임²²⁾.
 - 제약사에서는 ■■■■을 주장하였으나 세부내역 및 근거자료에 대한 제출이 미비하여 확인 불가하였음.
- 급여기준(안)에 따른 대상 환자 수는 약 ■■■■명²³⁾으로, 1차 년도에 약 ■■■■명, 3차 년도에 약 ■■■■명으로 예상되며, 이를 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차 년도

약 100원 3차 년도에 약 100원으로 예상됨²⁴⁾.

- 추후 급여 기준 적용 및 학회 제시 예상 환자 수²⁵⁾²⁶⁾를 고려 시 대상 환자 수는 감소할 수 있음.

- 100원

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 독일, 이태리, 스위스, 영국 등에 등재되어있음²⁷⁾.

Reference

- 1) 보건복지부 고시 제 2010-121호, 2011.1.1 “본인일부부담금 산정특례에 관한 기준 개정” 별표 4 희귀난치성질환 산정특례대상 및 2011년 『희귀·난치성 질환자 의료비 지원사업』 운영지침 참고
- 2) Harrison's Online: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17e
- 3) Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed. 2007
- 4) Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice, 5th ed. 2008
- 5) Peter Hillmen et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. The New England Journal of Medicine 2006; 355: 1233~43
- 6) 시험기간 동안 수혈 없이 수혈요구기준 이상으로 Hb 수치가 유지되었는지 여부
- 7) Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
- 8) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
- 9) Robert A. Brodsky et al. Multiple phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2008 ;111:1840~1847
- 10) Peter Hillmen et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2007; 110 : 4123~4128
- 11) Richard Kelly et al. Long Term Treatment with Eculizumab in PNH: Sustained Efficacy and Improved Survival. Blood. 2011 Apr 1. [Epub ahead of print]
- 12) danazol경구제(품명 : 다노실캡셀 등) 고시 제2005-71호 (2005.11.1 시행)
- 13) Harrison's Online: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17e
- 14) 대한혈액학회 100원
- 15) 스테로이드제제 중 관련 학회에서 제시한 prednisolone을 기준으로 함. 100원
- 16) Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice, 5th ed. 2008
- 17) 동종조혈모세포이식 행위에 국한된 비용(100원 기준)만을 추정한 금액이며, 제약사에서는 100원 소명하였으나, 세부내역 및 근거자료에 대한 제출이 미비하여 확인 불가하였음.
- 18) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 19) 100원

년도	환자수
1차	■
2차	■
3차	■

- 20) 제약사 제출 예상사용량- 1차년도: ■바이알, 2차년도: ■바이알, 3차년도: ■바이알
- 21) 신청품 예상사용량(1~3년) x 신청가
- 22) 신청품의 도입 후 재정부담 증가가 예상되나 정확한 재정영향에 대한 예측은 곤란함.
- 23) 발작성야간혈색소뇨증(■)의 2010년 성인 환자수는 ■명임. 그 중 ■ 환자수
- 24) 신청품의 투여 첫 1년 소요 비용을 적용함
- 25) 대한혈액학회(■), 대상 환자 ■로 3년에 ■명으로 예상됨
- 26) 대한조혈모세포이식학회(■), 국내 PNH 환자는 약 ■명이며 해당 약제의 대상 환자 수는 전체 환자의 약 ■%로 예상됨
- 27) ■