약제 요양급여의 적정성 평가 결과

everolimus 0.25, 0.5, 0.75, 1.0mg

(써티칸정, 한국노바티스(주))

▢ **제형, 성분·함량 :**

- 1 정 중 everolimus 0.25, 0.5, 0.75, 1.0mg

▢ **효능 효과 :**

- 경도 내지 중등도의 면역학적 위험을 가진 동종 신장 또는 심장 이식을 받은 성인 환자에서 이식 후 장기 거부반응의 예방

▢ **약제 급여 평가 위원회 심의일**

2012년 제6차 약제급여평가위원회 : 2012년 5월 31일

2012년 제13차 약제급여평가위원회 : 2012년 11월 22일(재평가)

- 중앙심사평가조정위원회 심의일: 2012년 04월 16일

※ 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 심의결과(2012년 제6차 약제급여평가위원회)

○ 비급여

- 신청품은 “경도 내지 중등도의 면역학적 위험을 가진 동종 신장 또는 심장 이식을 받은 성인 환자에서 이식 후 장기 거부 반응의 예방”에 허가받은 약제로 대체 약제 대비 상대적 임상적 유용성이 불분명하고, 소요비용이 대체 약제보다 고가로 비용 효과적이지 않으므로 급여의 적정성이 없음.

□ 최종결과(2012년 제13차 약제급여평가위원회)

○ 비급여

※ 2012년 제13차 약제급여평가위원회평가결과: 기심의 결과유지(비급여)

- 신청품은 “경도 내지 중등도의 면역학적 위험을 가진 동종 신장 또는 심장 이식을 받은 성인 환자에서 이식 후 장기 거부 반응의 예방”에 허가받은 약제로 대체 약제 대비 열등하다고 보기 어렵고 소요비용이 대체 약제 대비 고가로 비용 효과성이 불분명하므로 비급여함.

- 단, 제약사가 대체약제의 가중 평균가로 환산된 금액 [redacted]이하를 수용할 경우, 급여기준(안) 대상 환자에 대하여 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “경도 내지 중등도의 면역학적 위험을 가진 동종 신장 또는 심장 이식을 받은 성인 환자에서 이식 후 장기 거부반응의 예방”에 허가 받은 약제로 현재 동일 적응증에 허가받은 cyclosporine, mycophenolate 등이 등재되어 있으므로 대체가능성을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 마이크로에멀젼 형태의 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드와 병용하여, 경도 내지 중등도의 면역학적 위험을 가진 동종 신장 또는 심장 이식을 받은 성인 환자에서 이식 후 장기거부 반응의 예방에 사용되는 약제임.

  ■ 신청품은 mTORi[1] 계열의 면역억제제로서 tacrolimus가 결합하는 단백인 FKBP12에 결합하나 calcineurine의 작용을 억제하는 대신 주요한 regulatory kinase인 mammalian target of rapamycin(mTORi)에 결합하여 G1-S의 phase1 단계의 세포합

성을 억제함[2].

- 신장이식을 받은 18-70세 환자를 대상으로 다기관, 무작위 배정 3상 임상시험을 open label로 24개월간 실시한 결과[3] 급성 거부 반응, 이식신 손실, 사망 등의 복합적 유효성 지표 평가 결과, CEP(cyclosporine+everolimus+steroid)투여군은 CMP(cyclosporine+MMF+steroid) 투여군 대비 비열등함을 보임(everolimus 1.5mg 군의 CMP 군 대비 사건 발생의 비율: 1.1 (95% CI -6.1~8.3), everolimus 3.0mg 군의 CMP 군 대비 사건 발생의 비율: -2.7 (95% CI -9.3~4.7), upper limit = less than 10%).

- 심장이식을 받은 18-65세 환자를 대상으로 다기관, 무작위 배정, 3상 임상시험을 open label로 12개월간 실시한 결과[4] mean creatinine clearance로 측정된 신장기능이 CEP(cyclosporine+everolimus+steroid)투여군에서 CMP(cyclosporine+MMF+steroid) 투여군 대비 비열등함을 보이지 못하였음(65.4±24.7ml/min vs. 72.2± 26.2ml/min ; 95% CI 14.9-1.2, non-inferioirity margin of 6ml/min). 다만 급성 거부 반응의 발생률[5]이 CMP 투여군 대비 CEP 투여군에서 비열등함을 보였음(22.8% vs. 29.8%, p=0.005 for non-inferiority). 학회[6]에서는 이와 관련하여 급성거부 반응의 발생률에서 비열등성이 입증되었다는 점 등을 고려할 때 신청품 포함요법(CEP(cyclosporine+everolimus+steroid))과 CMP(cyclosporine+MMF+steroid)요법 간 비열등성이 입증된 것으로 간주할 수 있다는 의견을 회신함.

- 신청품 포함 요법에서 MMF 포함 요법 대비 cytomegalo-virus의 감염 및 malignancy의 발생이 유의하게 감소하였으나, 말초부종, 고지혈증, wound healing event는 증가하였고[7][8][9], azathioprine 포함 요법 대비 vasculopathy의 발생 빈도 및 혈관 내피세포의 증식 정도가 유의하게 감소하였음[10].

○ 비용 효과성

- 신청품은 “마이크로에멀젼 형태의 사이클로스포린[11] 및 코르티코스테로이드와의 병용요법으로 경도 내지 중등도의 면역학적 위험을 가진 동종 신장 또는 심장 이식을 받은 성인 환자에서 이식 후 장기 거부반응의 예방”에 허가받은 mTORi[12] 계열 약제이며 교과서[13][14][15], 임상진료지침[16][17], 보험급여 기준[18] 및 관련 학회[19][20][21][22] 의견을 고려하여 신청품 포함 요법(저용량 cyclosporine+everolimus+steroid)은 심장이식에서 “cyclosporine+MMF+steroid”와 대체가능할 것으로 판단됨.

- 신청품 포함 요법(CEP)은 직접비교 임상 시험 결과 심장이식에서 타 요법 대비 열등하다고 보기 어려움. 신청품의 연간 투약비용 [redacted]은 대체약제의 연간 투약비용 [redacted]에 비해 고가로 검토됨.

○ 재정 영향[23]

1) 신청약가 기준

- 해당적응증의 대상 환자수[24]는 [redacted]명이고, 제약사 제출 예상사용량[25]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[26]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, cyclosporine 포함요법(CMP요법)의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 [redacted]원, 3차년도에 [redacted]원 증가될 것으로 예상됨[27].

  ▪ 함량별 사용 비중 및 신청품의 점유율 등에 따라 재정영향이 변동할 수 있음.

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상사용량[28]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[29]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, 신청품의 도입 후 cyclosporine 포함요법(CMP요법)의 대체로 인한 재정영향은 없을 것으로 예상됨.

  ▪ 함량별 사용 비중 및 신청품의 점유율 등에 따라 재정영향이 변동할 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 일본, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 미국에 등재되어 있음.

Reference

1) mammalian target of rapamycin inhibitors
2) Cleveland Clinic_Current Clinical Medicine_2010, 2nd ed. Immunosuppression for Renal Transplant Patients and Common Medical Problems in Renal Transplantation.
3) Everolimus Plus Reduced-Exposure CsA versus Mycophenolic Acid Plus Standard-Exposure CsA in Renal-Transplant Recipients. H. Tedesco Silva Jr. et al. American Journal of Transplantation 2010; 10: 1401-413.
4) Lower incidence of cytomegalovirus infection with everolimus versus mycophenolatemofetil in de novo cardiac transplant recipients: a randomized, multicenter study. M. Vigano et al. Transpl Infect Dis 2010: 12: 23-30.
5) The incidence of International Society for Heart and Lung Transplantation grade ≥ 3
6) 대한 심장학회[redacted]
7) Everolimus Plus Reduced-Exposure CsA versus Mycophenolic Acid Plus Standard-Exposure CsA in Renal-Transplant Recipients. H. Tedesco Silva Jr. et al. American Journal of Transplantation 2010; 10: 1401-413.
8) Everolimus versus Mycophenolate Mofetil in the Prevention of Rejection in De Novo Renal Transplant Recipients: A 3-Year Randomized, Multicenter, Phase III Study. Marc I. Lorber et al. Transplantation. 2005 July 80;244-252.
9) Maintenance Immunosuppression with Target-of-Rapamycin Inhibitors is Associated with a Reduced Incidence of De Novo Malignancies. H. Myron Kauffman et al. Transplantation 2005;80: 883-889.
10) Everolimus for the Prevention of Allograft Rejection and Vasculopathy in Cardiac-Transplant Recipients. Howard J. et al. N Engl J Med 2003;349:847-58.
11) 신청품과 사이클로스포린의 병용투여시 환자의 임상적 반응을 고려하여 사이클로스포린의 용량을 감소시킬 필요가 있음(신청품의 허가사항-용법,용량).
12) mammalian target of rapamycin inhibitor
13) Goldman's Cecil Medicine_ 24th ed. Chapter 133. Treatment of irreversible Renal Failure.
14) Harrison's online: Chapter 235. Cardiac Transplantation and Prolonged Assisted Circulation.
15) Cleveland Clinic_Current Clinical Medicine_2010, 2nd ed. Immunosuppression for Renal Transplant Patients and Common Medical Problems in Renal Transplantation.
16) National Institute for Clinical Exellence; Immunosuppressive therapy for renal transplantation in adults (2004. 9)
17) American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3) ; KDIGO Clinical Practice Guideline for the care of Kidney Transplant Recipients.
18) 보건복지부 고시 제 2010-47호, 제2009-115호, 제2007-112호
19) 대한 신장학회[redacted]
20) 대한 이식학회[redacted]
21) 대한 면역학회[redacted]
22) 대한 심장학회[redacted]
23) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
24) EDI 청구 환자수 : [redacted]으로 [redacted]약제를 청구한 환자수(2011년)
25) 제약사제출 예상 사용량(정)[redacted]

	1mg	0.75mg	0.5mg	0.25mg
1차년도	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2차년도	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3차년도	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

26) 절대재정소요금액 = Σ(제약사제시 예상사용량 x 함량별 신청약가)
27) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.
재정영향 = 예상 사용량 x (신청품 일일투약비용 - 대체약제 가중일일투약비용)
※0.75mg을 제외한 모든 함량의 대체약제 가중 평균가는 산정기준에 따른 함량별 환산금액을 적용함.

※ 약제급여평가위원회 세부평가기준: 대체약제 가중 평균가를 반영한 신청약제의 단위비용 환산

- 신청품의 함량이 여럿인 경우, 상용량이 되는 신청함량의 단위비용을 산출하고 이를 기준으로 나머지 함량의 단위비용을 산정기준 2-(나)에 따라 환산

28) 제약사제출 예상 사용량(정)

	1mg	0.75mg	0.5mg	0.25mg
1차년도	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2차년도	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3차년도	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

29) 절대재정소요금액= Σ(예상 사용량 x 대체약제 가중일일투약비용)