

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

febuxostat 80mg (페브릭정80mg, SK케미칼)

제형, 성분함량 :

- 1 정 중 febuxostat 80mg

효능 효과 :

- 통풍환자에서의 만성적 고요산혈증의 치료

약제 급여 평가 위원회 심의

2011년 제11차 약제급여평가위원회 : 2011년 9월 22일

2011년 제13차 약제급여평가위원회 : 2011년 10월 20일 [재심의]

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2011년 9월 14일

※ 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

최종결과

○ 제약사가 ■■■ 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2011년 제13차 약제급여평가위원회평가결과: 조건부 비급여

- 신청품은 “통풍환자에서의 만성적 고요산혈증의 치료”에 허가받은 약제로 비교약제인 allopurinol과 비교시 혈청요산농도는 유의하게 감소시키나 통풍발작 횟수, 삶의 질 등은 유의한 차이가 없어 이를 바탕으로 추정된 결과(ICER) 값에 불확실성이 존재하므로 급여의 적정성이 없음.
- 단, 제약사가 급여기준(안)을 고려한 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액 ■■■ 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ **진료상 필수 여부**

- 신청품은 “통풍환자에서의 만성적 고요산혈증의 치료”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 allopurinol 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ **임상적 유용성**

- 신청품은 요산합성을 억제하는 약제(선택적 xanthine oxidase inhibitor)로¹⁾, 신청품은 구조적 특징²⁾ 등에 의해 allopurinol에 불내성이나 과민반응이 있는 환자에 대안이 될 수 있는 약제로 소개되고 있음³⁾⁴⁾⁵⁾.
 - 신청품의 sUA 감소효과는 allopurinol 보다 우수하나 통풍 발작의 감소효과는 더 우수하지 않았음⁶⁾.
 - oxipurinol이 거의 생성이 되지 않아 만성적인 신장기능장애가 있는 환자에서 용량 조절 없이 사용할 수 있음⁷⁾.
- 신청품의 allopurinol 대조 3상 임상문헌 3편을 분석한 결과, 신청품 80mg군의 sUA 감소 효과는⁸⁾ allopurinol 300mg군에 비해 유의하게 높으나⁹⁾¹⁰⁾, 신청품 40mg군의 sUA 감소 효과는¹¹⁾ allopurinol군(300, 200mg)과 비열등함¹²⁾.
 - 통풍발작으로 인해 치료가 필요한 환자수비는 통계적으로 유의한 차를 보이지 않음.

았으나 1~8주에서는 신청품 80mg군이 allopurinol 300mg군 보다 높은 경향을 보였으며, 치료기간동안 통풍 결절수 및 크기 감소는 군간 통계적으로 차이가 유의하지 않음(APEX, FACT).

- allopurinol의 용량을 300mg로 고정하였으므로¹³⁾ 100~800mg인 허가사항을 고려시 신청품의 상대적 효과를 과대추정할 우려가 있음¹⁴⁾.

[APEX] sUA 8.0mg/dl 이상의 고요산혈증환자에서 febuxostat 80mg(267명), 120mg(269명), 240mg(134명), allopurinol(300mg: 258명, 100mg: 10명), placebo(134명)을 28주간 투여한 이중맹검, 무작위배정, 3상 임상에서⁷⁾, 최종 3개월 동안 sUA<6.0mg/dL인 환자 비율은 febuxostat군이 allopurinol군보다 유의하게 많음 (febuxostat 80mg군 48%, allopurinol군 22%, p<0.05).

- 신기능 장애 환자¹⁵⁾에서 최종 3개월 간 sUA<6.0mg/dL인 환자 비율은 febuxostat 군이 allopurinol군보다 유의하게 많음(febuxostat 80mg군 44%(4/9명), allopurinol 100mg군 0%(0/10명), p<0.05).
- 1~8주 사이에 통풍발작으로 인한 치료가 필요한 환자비율은 febuxostat 80mg군 28%, allopurinol 300mg군 23%이며, 9~28주에 통풍발작으로 인한 치료가 필요한 환자수, 통풍결절수 및 크기는 투여군간 통계적 유의차 없음.

[FACT] sUA 8.0mg/dl 이상의 고요산혈증환자에서 febuxostat 80mg(256명), 120mg(251명), allopurinol 300mg(253명)을 52주간 투여한 이중맹검, 무작위배정, 3상 임상에서⁸⁾, 최종 3개월 동안 sUA < 6.0mg/dL인 환자 비율은 febuxostat군은 allopurinol군보다 유의하게 많음(febuxostat 80mg군 53%, allopurinol 300mg군 21%, p<0.001).

- 1~8주 사이에 통풍발작으로 인한 치료가 필요한 환자수 비율은 febuxostat 80mg군 22%, allopurinol 300mg군 21%이며, 9~52주에 통풍발작으로 인한 치료가 필요한 환자수 비율은 febuxostat 80mg군 64%, allopurinol 300mg군 64%임. 통풍결절수 및 크기는 투여군간 통계적 유의차 없음.

[CONFIRMS] sUA 8.0mg/dl 이상의 고요산혈증환자에서 febuxostat 40mg(757명), 80mg(756명), allopurinol 300(200)mg¹⁶⁾(755명)을 6개월간 투여한 이중맹검, 무작위배정, 3상 임상에서¹⁰⁾, 마지막 방문시 sUA <6.0mg/dl인 환자 비율은 신청품 40mg군 45%, 80mg군 67%, allopurinol군 42%으로, 신청품 40mg군의 sUA 저하 효과는 allopurinol군과 비열등하고, 신청품 80mg의 sUA 감소 효과는 신청품 40mg군 및 allopurinol군 보다 유의하게 높음(p<0.001).

- 신기능 장애 환자에서¹⁷⁾ sUA 저하 효과는 신청품 80mg군이 나머지 두군에 비해 유의하게 높은 결과를 보였으며(신청품 80mg군 72%(360/503명), 신청품 40mg군 50%(238/479명), allopurinol군 42%(212/501명), p<0.001), 신청품 40mg군과 allopurinol군의 결과도 유의한 차이를 보임(p=0.021).

- CEDAC¹⁸⁾에 의하면 비교임상문헌에서 신청품군에서 allopurinol군 대비 유의한 sUA

값 감소가 있었고 삶의 질(SF-36 health survey로 측정)은 allopurinol군과 유사했으며, 통풍발작으로 인해 치료가 필요한 환자 비율은 APEX, FACT에서는 allopurinol 군과 유의한 차이가 나타나지 않았으나 Confirms에서는 신청품군이 allopurinol군 대비 통풍발작으로 인해 치료가 필요한 환자 비율이 더 높았음

○ 비용 효과성

- 통풍의 고요산혈증 치료시 1차 약제로 사용되는 요산합성 억제제인 allopurinol을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 1일 상용량을 WHO DDD에 기준하여 비교시 신청품의 일일투약비용 []은 대체약제의 일일투약비용 []에 비해 고가로 검토됨.
- 급여기준(안)을 고려하여 allopurinol에 반응(효과)이 불충분하거나 과민반응, 금기 등 allopurinol을 사용할 수 없는 경우에 사용 시의 신청품의 대체약제 가중평균가는 []임¹⁹⁾.
- 신청품은 직접비교임상시험에서 allopurinol 대비 혈중요산농도를 유의하게 낮추었고 비용이 고가에 해당하므로 경제성 평가 대상에 해당하나, “혈중 요산농도가 8.0mg/dL이상인 만성고요산혈증을 가진 통풍환자”를 대상으로 (1차 약제로 사용 시) 신청품 80mg과 allopurinol 300mg을 비교한 비용-효용분석 결과, 비교임상시험에서 삶의 질 및 통풍발작의 개선이 유의한 차이가 없었고 치료성공률의 장기예측결과가 임상결과와 차이가 있으며, 효용측정결과에 불확실성이 존재하는 등 경제성이 불분명함.
 - subgroup[allopurinol에 반응(효과)이 불충분하거나 과민반응, 금기 등 allopurinol을 사용할 수 없는 경우]에 대하여는 지침에 따른 경제성평가 자료가 제출되지 않음.

○ 재정 영향²⁰⁾

1) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수²¹⁾는 []이고, subgroup²²⁾에 대한 제약사 제출 예상사용량²³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁴⁾은 1차년도에 [], 3차년도에 []이 되고 allopurinol 고용량 []의 대체를 가정 시 재정소요금액은 1차년도에 [], 3차년도에 [] 증가 될 것으로 예상됨

2) 대체약제 가중평균가²⁵⁾로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 [], 3차년도에 []이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음²⁶⁾.
- 신청품 투여용량, 점유율 등에 따라 변동 가능함

○ 제외국 등재현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 프랑스, 독일, 영국, 이태리²⁷⁾에 등재됨.

Reference

- 1) Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed.
- 2) allopurinol과는 다른 비-purine 구조로 인해 purine과 pyrimidine의 생산 및 대사에 관여하는 다른 효소들을 저해하지 않음(Bope: Conn's Current Therapy 2011, 1st ed)
- 3) Firestein: Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th ed.
- 4) Cleveland Clinic: Current Clinical Medicine 2009, 1st ed.
- 5) Ferri: Ferri's Clinical Advisor 2012, 1st ed.
- 6) Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed.
- 7) 대한류마티스학회
- 8) 시험기간 중 최종 3개월 동안 sUA<6.0mg/dL인 환자의 비율
- 9) Schumacher HR, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum. 2008 Nov 15;59(11):1540-8.
- 10) Becker MA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23):2450-61.
- 11) 6개월 투여후 final visit에서 sUA<6.0mg/dL인 환자의 비율
- 12) Michael A Becker et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. Arthritis research & therapy 2010,12:R63.
- 13) 신기능 장애 환자에게 100 또는 200mg을 사용한 경우 있음.
- 14) CEDAC FINAL RECOMMENDATION: FEBUXOSTAT(April 25, 2011, 캐나다)
- 15) 1.5mg/dL < serum creatine level ≤ 2.0mg/dL
- 16) 정상~경증의 신기능 장애 환자는 300mg, 중등증의 신기능 장애 환자는 200mg 투여.
- 17) 피험자 중 65%는 경증 또는 중등도(estimated creatinine clearance (e CLcr) 각각 60-89ml/min or 30-59ml/min) 신기능 장애 환자임.
- 18) CEDAC FINAL RECOMMENDATION: FEBUXOSTAT(April 25, 2011, 캐나다)
- 19)
- 20) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 21)
- 22) allopurinol에 반응(효과)이 불충분하거나 과민반응, 급기 등 allopurinol을 사용할 수 없는 경우)
- 23)
- 24) 신청품 예상사용량(1~3년) x 신청품 투약비용(신청가)임
- 25)
- 26) 신청품 예상사용량(1~3년) x (대체약제 가중평균 투약비용-대체약제 가중평균 투약비용)
- 27) 신청품은 책자(2011)에는 검색되지 않고 인터넷에서 약가가 검색됨.