

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

tocilizumab 80mg, 200mg, 400mg

(약템라주(유전자재조합), 제이더블유중외제약(주))

제형, 성분·함량 :

- 투명한 바이알에 든 무색 또는 미황색의 액체 주사제

효능 효과

류마티스 관절염

- 메토트렉세이트(MTX)를 포함한 이전에 한가지 이상의 DMARDs(Disease-modifying anti Rheumatic Drug)에 대한 반응이 적절하지 않거나 불내성인 성인의 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료
- 메토트렉세이트와의 병용투여 시 관절손상 진행속도의 감소(X-선 측정결과)와 신체 기능의 향상

약제 급여 평가 위원회 심의일

2012년 제11차 약제급여평가위원회 : 2012년 9월 20일

- 중앙심사평가조정위원회 : 2012년 9월 10일

※ 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 █ 원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2012년 제11차 약제급여평가위원회평가결과: 비급여

- 신청품은 “류마티스 관절염(메토트렉세이트(MTX)를 포함한 이전에 한가지 이상의 DMARDs에 대한 반응이 적절하지 않거나 불내성인 성인의 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료, 메토트렉세이트와의 병용투여 시 관절손상 진행속도의 감소(x-선 측정결과)와 신체 기능의 향상)”에 허가받은 생물학적 제제로, TNF- α 길항제에 반응이 불충분하거나 부작용 등으로 치료를 중단하는 중증의 활동성 류마티스 관절염 환자에 있어서 대체약제 간 효과의 차이가 있다고 보기 어렵고, 소요비용이 고가로 비용효과적 이지 않으므로 비급여함.

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액 (█ 원/480mg/1회 투여 기준) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “류마티스 관절염(메토트렉세이트(MTX)를 포함한 이전에 한가지 이상의 DMARDs에 대한 반응이 적절하지 않거나 불내성인 성인의 중등도 내지 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료, 메토트렉세이트와의 병용투여 시 관절손상 진행속도의 감소(x-선 측정결과)와 신체 기능의 향상)”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 abatacept, rituximab, etanercept, adalimumab, infliximab 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 humanized IgG1 mAb 제제로 IL-6R의 80-kDa와 결합하여 interleukin-6 receptor antagonist로서 작용하는 non-TNF 생물학적 제제임.¹⁾²⁾
- 교과서에서³⁾⁴⁾ 신청품은 임상 시험을 통하여 단독 혹은 MTX 등의 DMARDs 제제와 병용투여 시 유효한 효과를 나타냄을 언급하고 있으나 동 약제 사용으로 인하여 감염, 호중구감소증, 혈소판감소증, LDL 콜레스테롤의 증가 등의 위험성이 증가됨을 언급함.

- 임상진료지침⁵⁾⁶⁾에서는 MTX와 생물학적 DMARD인 TNF- α 길항제의 병용 또는 순차적인 사용에 불충분한 반응을 보이는 최소한 중등증 이상의 RA 환자가 나쁜 예후를 보일 경우 사용하도록 추천됨.
- RA에서 신청품(8mg/kg/month)을 포함한 생물학적 제제에 관한 systematic Review와 meta 분석에서⁷⁾ MTX 혹은 다른 TNF- α 길항제 치료에 충분히 반응하지 않은 환자, [생물학적 제제 \pm MTX 혹은 다른 DMARD]를 최소 24주간 투여받은 환자를 대상으로 한 RCT 문헌을 선정하여 효과지표(ACR 50 반응률)에 대한 간접비교 결과,

생물학적 제제들간의 효과비교 시,

- 모든 TNF- α 길항제(etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab, golimumab)은 비슷한 효과를 보였으며, 투여 6개월째의 ACR50에 대해 abatacept대비 TNF- α 길항제의 오즈비는 통계적으로 유의한 차이를 보였으나(OR 1.81, 95% CI 1.23 to 2.65, 0.002), tocilizumab 대비 유의한 차이를 보이지 않았음(OR 0.92, 95% CI 1.51 to 1.63, P=0.77).
- Non-TNF 제제(tocilizumab, abatacept, rituximab) 간의 비교 시 ACR 50 달성을 있어서 신청품이 abatacept 대비 통계적으로 유의하게 효과적인 결과를 보였으며(OR 1.97, 95% CI 1.08 to 3.59, P=0.02), rituximab과 비교시 차이가 없었음(OR 0.57, 95% CI 0.29-1.12, P=0.10).

이전에 TNF- α 길항제를 투여 후 적절한 반응을 나타내지 않은 환자군에 사용한 생물학적 제제들(non-TNF 제제)간의 효과비교 시,

- Non-TNF 제제(tocilizumab, abatacept, rituximab)들 투여 6개월째의 ACR50에 대하여 rituximab to tocilizumab, abatacept to rituximab, abatacept to tocilizumab은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음.
- RA에서 신청품(8mg/kg/month)을 포함한 생물학적 제제에 관한 systematic Review와 meta 분석에서⁸⁾ MTX 혹은 다른 DMARD 치료를 받은 적이 있는 환자를 대상으로 한 RCT 문헌을 선정하여 효과지표(ACR 20, 50 70반응률)에 대한 간접비교 결과, 신청품은 다른 생물학적 제제들(TNF- α 길항제, abatacept, rituximab)과 비교시, 위약 대비 ACR20과 ACR50의 반응률(RR)은 유사하였으나, ACR70 반응률에 있어서 6.8로 다른 생물학적 제제에 비하여 높은 결과를 나타냄(TNF- α 길항제 3.8, abatacept 3.4, rituximab 4.3).
 - 신청품의 ACR20 반응률은 65%, ACR50은 44%로 다른 TNF- α 길항제와 유사한 결과를 보였으나, ACR70 반응률에 있어서 신청품이 29%로 TNF- α 길항제 16%에 비해 높은 반응률을 나타냄.
 - 신청품을 포함한 생물학적 제제들은 fixed-effect model relative risk와 random effect model relative risk에 있어서 위약 대비 반응률이 모두 유효한 것으로 나타났으나, 생물학적 제제들간의 반응률 비교에 있어서는 ACR 20과 50 반응률에서 신청품과

타 생물학적 제제의 차이가 없으며, ACR 70의 경우 신청품군이 타 약제에 비하여 효과가 나은 경향을 보였음.

- 생물학적 제제들의 이상반응에 대하여 RCT 메타분석한 문헌⁹⁾에서 신청품 및 다른 생물학적 제제(etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab, anakinra, abatacept, rituximab)와 대조군의 심각한 부작용, 중증의 감염, 림포마, CHF(congestive heart failure)의 발생 비율은 통계적으로 유의한 차이는 없었음.
- Infliximab은 대조군에 비하여 이상반응으로 인하여 투여 중단하는 위험성이 높았음(OR 2.04, 95% CI 1.43 to 2.91). 간접비교 결과, abatacept와 anakinra는 다른 생물학적 제제에 비하여 낮은 이상반응률을 보였으며, certolizumab은 etanercept, adalimumab, abatacept, anakinra, golimumab, infliximab, rituximab에 비하여 중증의 감염에 있어서 높은 odds비를 나타냄.
- 위약대조 RCT 3편에서 이전에 MTX 등의 DMARDs 요법 혹은 TNF-α 길항제에 실패한 RA 환자를 대상으로 신청품과 MTX를 병용투여한 결과 위약과 MTX 병용군 대비 ACR 반응률은 신청품군이 더 높게 나타났으며, 이상반응은 각 군이 유사한 결과를 보였음.

OPTION study ¹⁰⁾	구분	신청품 4mg/kg+MTX (n=213)	신청품 8mg/kg+MTX (n=205)	placebo+MTX (n=204)
	ACR 20	48%	59%	26%
	p value vs placebo	P<0.0001	P<0.0001	NA
	Odds ratio(vs placebo)	2.6(1.7-3.9)	4.0(2.6-6.1)	NA
	1가지 이상 이상반응	13(6%)	13(6%)	13(6%)
	감염	3(1%)	6(3%)	2(1%)
CHARISMA study ¹¹⁾	구분(병용군)	신청품 4mg/kg+MTX (n=49)	신청품 8mg/kg+MTX (n=50)	placebo+MTX (n=49)
	ACR 20	63%	74%	41%
	p value vs placebo	p<0.05	p<0.05	
	구분(단독군)	신청품 4mg/kg (n=54)	신청품 8mg/kg (n=52)	MTX (n=49)
	ACR 20	61%	63%	41%
	p value vs placebo	p<0.05	p<0.05	
RADIATE study ¹²⁾	구분	신청품 8mg/kg+MTX	신청품 4mg/kg+MTX	위약+MTX
	ACR20	50.0%	30.4%	10.1%
	전체 이상반응	147(84.0%)	142(87.1%)	129(80.6%)
	심각한 이상반응	24(13.7%)	22(13.5%)	31(19.4%)
	심각한 감염	8(4.6%)	3(1.8%)	5(3.1%)

- 신청품은 성인 류마티스 관절염 환자 중 1종 이상의 TNF- α 길항제에 반응이 불충분하거나 부작용 등으로 치료를 중단한 중증의 활동성 류마티스 관절염 환자에 투여하는 급여기준(안)이 제시됨.¹³⁾

○ 비용 효과성

- 류마티스 관절염 치료제로 신청품과 같이 non-TNF 제제인 abatacept, rituximab과, 한가지 TNF- α 길항제에 효과가 없거나 부작용으로 투약을 지속할 수 없는 경우 다른 TNF- α 길항제로 교체투여(SWITCH)를 급여로 인정가능한 TNF- α 길항제(etanercept, adalimumab, infliximab)를 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제간 효과의 차이가 있다고 보기 어려우나, 신청품의 연간총소요비용(■■■ 원), 대체약제의 가중 연간총소요비용(■■■ 원)¹⁴⁾ 대비 고가로 비용효과적 이지 않음.
- 대체약제 1회 투여시 가중평균가로 환산된 금액은 ■■■ 원/480mg임.¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾

○ 재정 영향 검토

1) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 제약사 제출 예상 사용량을 기준으로¹⁸⁾ 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 1차년도에 약 ■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■ 원임.
- 제약사 제출 예상환자수를 기준으로¹⁹⁾ 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은²⁰⁾ 1차년도에 약 ■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■ 원이 되고, abatacept, rituximab, etanercept, adalimumab, infliximab 대체로 제약사 제출 예상환자수를 기준으로 재정 소요금액은 1차년도에 약 ■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■ 원 증가될 것으로 예상됨²¹⁾²²⁾.
- 다만, 제약사는 신청품이 TNF- α 길항제를 대체할 것으로 고려하여 예상 사용량 및 환자수를 제출한 바, 신청품의 급여기준(안)에 따라 TNF- α 길항제 투여 후 시행하는 non-TNF 제제(abatacept, rituximab)를 대체시 예상 환자수와 사용량은 차이가 있을 수 있음.

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상환자수를 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은²³⁾ 1차년도에 약 ■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■ 원이 되고 신청품의 도입후 abatacept, rituximab, etanercept, adalimumab, infliximab의 대체로 인한 재정소요금액은 없을 것으로 예상됨.
- 다만, 제약사는 신청품이 TNF- α 길항제를 대체할 것으로 고려하여 예상 환자수를 제출한 바, 신청품의 급여기준(안)에 따라 TNF- α 길항제 투여 후 시행하는

non-TNF 제제(abatacept, rituximab)를 대체시 차이가 있을 수 있음.

○ 제외국 등재현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국에 등재되어있음.

Reference

- 1) Firestein: Kelly's Textbook of Rheumatology, 8th ed. Chapter 58. Anticytokine
- 2) Goldman: Goldman's Cecil Medicine, 24th ed, chapter 272.Rheumatoid arthritis
- 3) Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed. on-line
- 4) Firestein: Kelly's Textbook of Rheumatology, 8th ed. Chapter 58. Anticytokine
- 5) 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis : Arthritis Care & Research Vo.64, No5, May 2012
- 6) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs.: Ann Rheum Dis 2010;69:964-975
- 7) Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis : Ann Rheum Dis 2011;70:266-271
- 8) Indirect comparison of tocilizumab and other biological agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs : Semin Arthritis Rheum 39:425-441, 2010
- 9) Singh JA, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview(Review). The Cochrane Library 2011, issue 5
- 10) Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis(OPTIONS study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial: Lancet 2008;371:987-97
- 11) Double-Blind Randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate: Arthritis & Rheumatism vol.54, No.9, Sep 2006, 2817-2829
- 12) IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biological: results from a 24-week multicenter randomised placebo-controlled trial: Ann Rheum Dis 2008;67:1516-1523
- 13) 중앙심사평가조정위원회(2012.9.10)
- 14) 신청품의 일부 대체약제가 초회 용법과 유지용법의 차이가 있으며, 관련 급여기준상 투여 기간제한이 없으므로 유지용량 기준으로 약제별 1년간 투약비용을 산출함. 다만, 대체약제의 초회용량 투여를 고려한 초기 1년간 신청품의 투약비용은 [REDACTED] 원이며, 대체약제의 가중연간 총 소요비용은 [REDACTED] 원임.
- 15) 신청품의 허가용법용량에서 kg당 8mg을 투여토록 허가된 바, 성인 60kg을 기준으로 투여량을 산출 시 1회 투여되는 용량은 480mg임.
- 16) TNF- α 길항제는 급여기준상 1차 TNF- α 길항제에 실패시 2차 이상으로도 사용 가능하므로 다른 TNF- α 길항제로 교체투여하는 환자수와 non-TNF 제제 투여 환자수를 가중하여 반영함.
- 17) 약제급여평가위원회 세부평가기준, 3.대체약제 가중평균가, 3.1.3.대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용 환산 - 상용량이 되는 기준 신청함량이 없는 경우, 대체약제 가중평균가 범위에서 약제 상한금액 산정기준 등을 고려하여 제약사가 함량별 약가를 신청할 수 있음.
- 18) 제약사 제출 예상 사용량

제품명	규격/단위가격	신청가격	1차년도	2차년도	3차년도
약템라주	80 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	200 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	400 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

- 19) 신청품은 80mg, 200mg, 400mg으로 총 3개의 함량의 제품을 조합하여 투여하며, 투약비용 비교시 성인 60kg을 기준으로 신청품 480mg이 투약됨에 따라 제약사 제출 예상 환자수를

기준으로 신청품 480mg의 절대재정소요금액([] 원/년)과 대체약제들의 가중평균가의 절대재정소요금액([] 원)의 중감분을 산출함.

제약사제출예상환자수	1차년도	2차년도	3차년도
환자수(명)	[]	[]	[]

- 20) 절대재정소요금액 = 제약사제시 연간 환자수(등재후 1~3년차) x 신청품 연간소요비용
- 21) 재정증분 = 제약사제시 연간 환자수(등재후 1~3년차) x (신청품 연간소요비용 - 대체약제 가중연간소요비용)
- 22) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.
- 23) 절대재정소요금액 = 제약사제시 연간 환자수(등재후 1~3년차) x 대체약제 가중연간소요비용