

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

Sirolimus 1mg, 2mg

(라파문정 1밀리그램, 2밀리그램, 한국와이어스)

- 제형, 성분·함량 :**
 - 라파문정 1정 중 sirolimus 1mg, 2mg

- 효능 효과 :**
 - 13세 이상 신장이식 환자에서의 장기 거부반응 예방

- 약제 급여 평가 위원회 심의일**
2010년 제6차 약제급여평가위원회 : 2010년 6월 24일
 - 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2010년 1월 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

□ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “13세 이상 신장이식 환자에서의 장기 거부반응 예방”에 허가받은 약제로 비교약제인 cyclosporine 및 tacrolimus와 비교 시 GFR(glomerular filtration rate) 유지에 효과적이므로 임상적 유용성 개선이 인정되며, 경제성평가 결과 비용-효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “13세 이상 신장이식 환자에서의 장기 거부반응 예방”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀난치성질환¹⁾에 해당하나, 현재 동일 적응증에 허가받은 tacrolimus(Tac), cyclosporine(Cs), mycophenolate, azathioprine(AZA)이 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 mammalian target of rapamycin (mTOR)에 결합하여 T-cell의 증식을 억제하여 강력한 면역억제효과를 나타내는 약제임²⁾³⁾.
 - sirolimus(SRL)는 이식신의 급성거부반응을 예방하고, GFR(glomerular filtration rate)을 유지시키는데 효과적인 약제이며, CNI⁴⁾에 내약성이 없는 환자에게 좋은 대안이 될 수 있음⁵⁾⁶⁾.
- 신장 이식 환자(430명)를 대상으로 무작위 배정, 비맹검 임상시험⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾을 수행하여 12개월 후에 이식신 생존율을 평가한 결과는 SRL+Cs+steroid(ST)와 SRL+(Cs 3개월 후 철회)+ST가 동등하였음.(XXXXXXXXXX)
- 신장 이식 직후에 sirolimus 또는 everolimus를 다른 면역억제제과 병용하여 사용한 33개의 임상시험(n=7,114)을 메타분석한 결과¹²⁾, TORI¹³⁾군이 CNI군보다 혈청 creatinine이 유의하게 낮았으며(4 trials: MD -18.31 μ mol/L, 95% CI -30.96 ~ -5.67), calculated GFR이 개선됨.
 - TORI군과 CNI군의 환자사망율(6 trials: RR 0.98, 95%CI 0.39 to 2.48), 이식신 소실율(6 trials: RR 0.99, 95% CI 0.40 to 2.48), biopsy-proven acute rejection(6 trials: RR 1.03 95% CI 0.74 to 1.44), 종양 발생율(3 trials: RR 0.83, 95%CI 0.15-4.58)은 두 군에 차이가 없었음.

- 단, 분석에 포함된 임상시험에는 신청품의 허가된 권장요법이 포함되지 않음.
- 신장 이식 후 12주 이상 CNI+ST+AZA 또는 MMF(mycophenolate mofetile)를 복용 중인 환자(830명)을 대상으로 CNI요법을 유지한 군과 SRL요법으로 변경한 군을 비교한 공개, 무작위배정 임상시험¹⁴⁾을 수행하여, 12개월 후에 GFR을 평가한 결과 GFR은 SRL요법으로 변경한 군이 CNI를 유지한 군보다 1.3mL/min높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었음(GFR 40mL/min 초과군, 743명(89.5%), ITT; SRL 59.0ml/min, CNI 57.7ml/min; 95% CI -1.06-3.69; p=0.278).
- 신장 이식 환자를 대상으로 CNI 처방 후 sirolimus 또는 everolimus로 교체 처방 후 CNI는 완전 중지한 임상시험을 메타분석한 결과¹⁵⁾, 4개의 RCT에서 creatinine clearance의 평균 변화는 6.4 mL/min (95% CI 1.9 - 11.0 mL/min; p=0.006; heterogeneity Q=9.6, p=0.02)이었고, 6개의 비무작위배정 임상시험에서 creatinine clearance의 평균 변화는 5.7 ml/min(95% CI 1.4 - 10.1 mL/min; p=0.00; heterogeneity Q=18.0, p=0.003)였음.

○ 비용 효과성

- 신장 이식 후 이식 거부반응 예방을 위하여 2-4개의 면역억제제를 병용하며¹⁶⁾, 유지요법으로 Cs이나 Tac 중 하나와 AZA이나 mycophenolate 중 하나와 ST를 사용하는 3제요법이 많이 사용되므로¹⁷⁾¹⁸⁾, “Cs+AZA+ST, Tac+AZA+ST, Cs+mycophenolate+ST, Tac+mycophenolate+ST”을 대체요법으로 선정함¹⁹⁾.
- 신청품 요법의 연간 소요비용은 [] 원으로, 대체약제 요법의 연간소요비용(약 [] 원~[] 원)보다 고가임²⁰⁾.
 - 환자의 면역학적 위험도 등에 따라 투여용량이 다양하므로, 투약비용 비교는 대다수 환자인 면역학적 위험이 낮거나 중등도인 환자를 기준으로 하였으며²¹⁾, 면역학적 위험이 높은 환자 및 CNI의 독성으로 변경하는 경우는 달라질 수 있음.
- 신청품은 비교약제 대비 GFR 유지에 효과적이고, 소요비용이 고가로 경제성평가대상에 해당하며, 기본분석 결과 신청품의 ICER 값은 Tac 요법 대비 dominant(절대우위), Cs 요법 대비 []로 질환의 특성, 신청품의 임상적 필요성, 민감도 분석 결과 등을 고려 시 수용 가능함²²⁾.
 - 신청품과 비교약제의 직접비교 자료가 없으며, 보정 없이 간접비교(naive indirect comparison)하여 신청품과 비교약제의 임상적 유용성 비교에 불확실성이 존재하나, 비교대상의 효과자료원 선정 시, 신청품의 대상 환자군보다 고위험군 []이 포함된 문헌을 제외하여 분석함.
 - 민감도 분석 결과, [] 등에 따라 신청품의 ICER 값은 Tac 요법 대비 [] Cs 요법 대비 [] 검토됨.

○ 재정 영향²³⁾

- 대상 환자수²⁴⁾는 1차년도에 ■■■명에서 3차년도에 ■■■명으로 증가할 것으로 예상되며 제약사 제출 예상사용량²⁵⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁶⁾은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고, 면역억제제의 대체로 인한 재정소요금액²⁷⁾은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원 증가될 것으로 예상됨.
 - 대체요법의 regimen 및 대체 비율, 고위험군 및 CNI의 신독성으로 변경하는 환자 비율 등에 따라 변동될 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

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

Reference

- 1) 2009년 희귀난치성질환자 의료비지원사업 대상 질환에 해당함
- 2) Pharmacotherapy 7th edition. McGraw-Hill: Chapter 92. Solid-organ transplantation
- 3) Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed(2008). Expert Consult.
- 4) calcineurin inhibitor(CNI): cyclosporine 및 tacrolimus
- 5) Morris: Kidney Transplantation. Principles and Practice, 6th ed(2008). Elsevier Science Health Science div. Chapter 19 - mTOR Inhibitors: Sirolimus and Everolimus
- 6) 중앙심사평가조정위원회 ■■■
- 7) Johnson RW et al. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. Transplantation. 2001 Sep 15;72(5):77-86
- 8) Rainer Oberbauer et al. Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-year results of the Rapamune Maintenance Regimen Study. Transplantation. 2003 Jul 27;76(2):364-70
- 9) Henri Kries et al. Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. J Am Soc Nephrol. 2004;15(3):809-17
- 10) J.M. Morales et al. Similar Lipid Profile But Improved Long-Term Outcomes With Sirolimus After Cyclosporine Withdrawal Compared to Sirolimus With Continuous Cyclosporine. Transplantation Proceedings. 2009;41:2339-2344
- 11) ■■■ 제약사 제출 임상시험 보고서
- 12) Angela C Webster et al. Target of rapamycin inhibitors(TOR-1;sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009;Issue 4.
- 13) Target of Rapamycine Inhibitor(TORI): sirolimus 및 everolimus
- 14) Francesco P. Schena et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. Transplantation. 2009;87(2):233-42
- 15) Atul V. Mulay et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: a systematic review of the evidence. Transplantation. 2006;82(9):1153-62

- 16) Pharmacotherapy 7th edition. McGraw-Hill: Chapter 92. Solid-organ transplantation
- 17) 대한신장학회
- 18) 대한이식학회
- 19) 환자별, 요양기관 별로 사용가능한 요법이 다양할 수 있으므로 가장 추천되는 요법을 선정함.
- 20) 신청품과 대체약제의 허가사항 용법·용량은 병용요법으로 제시된 것이 아니거나, 여러 장기이식 전체에 대한 것으로 투약비용 비교에 한계가 있으나, 허가사항 용법·용량의 유지용량 또는 임상 시험 용량을 기준으로 투약비용을 비교함. 다만, 신청품과 대체약제의 허가사항에 따른 투여량은 임상시험에 사용된 용량과 큰 차이는 없음.
- 신청품의 1일 투여량: 허가사항에 3개월 이후 신청품의 유지용량이 혈중농도로 제시되어 있으므로 임상시험 에서 제시된 평균 용량을 사용함.
 - 신청품 요법 중 cyclosporine의 1일 투여량: 신청품 병용시 cyclosporine의 투여용량이 별도로 제시되지 않았으므로, cyclosporine 허가사항의 유지용량(2~6mg/kg) 중간값을 적용함. 신청품 요법은 투여 2-4개월(중간값:3개월) 후에 4-8주(중간값: 6주)에 걸쳐 cyclosporine를 점차적으로 중단하므로 비용을 반영함.
 - 대체요법의 1일 투여량: tacrolimus, cyclosporine, mycophenolate, azathioprine의 허가사항 용법용량에서 초기 부하용량은 투여 기간이 명확하지 않으므로 유지요법 용량을 기준으로 함.
 - 기준.
 - 신청품은 장기간 사용하는 약제이고, 이식 후 면역억제제 사용 시 이식 직후와 유지기에서 투여용량이 다르므로 연간투약비용을 비교함.
- 21) 대한신장학회: 면역학적 위험이 높은 환자는 전체 신이식환자의 약 % 내외, CNI독성으로 약제를 변경하는 환자는 약 %에 해당함.
- 22) 급여 대상 환자군 중 면역학적 위험이 높은 환자 및 CNI의 독성으로 변경하는 경우에 해당하는 환자수가 적고, CNI 독성 발생 시의 부작용 관리 비용 및 신청품의 임상적 필요성을 고려하여, 대다수 환자가 포함된 면역학적 위험이 낮거나 중등도인 환자에 대한 경제성 평가 결과로 신청품의 비용효과성을 평가함.
- 23) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 24) 13세 이상. 신이식술후 조직이식거부반응억제제 복용 환자수
- 25) 학회는 신청품의 대상환자수를 연간 으로 추정하여() 제약사 제출 예상 점유율이 과소 추정되었을 수 있으며, 이에 따라 사용량이 제약사 제출 예상 사용량 보다 증가할 수 있음.
- 26) 절대재정소요금액 = 제약사 예상사용량 × 신청가격
- 27) 대체로 인한 재정소요금액 = 제약사 예상 환자수 × (신청품의 연간소요비용 - 대체약제의 가중 연간 소요비용)