

## 약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Eltrombopag olamine(as eltrombopag 25mg, 50mg) 31.9mg, 63.8mg  
(레볼레이드 정 25mg, 50mg (주)글락소스미스클라인)

**제형, 성분·함량 :**

- 25mg: 1정 중 eltrombopag olamine(as eltrombopag 25mg) 31.9mg
- 50mg: 1정 중 eltrombopag olamine(as eltrombopag 50mg) 63.8mg

**효능 효과 :**

1. 코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소증 환자에서의 저혈소판증 치료
2. 만성 C형 간염 환자에서 인터페론 기반 요법의 시작 및 유지를 위한 저혈소판증 (투여 시작시 혈소판 수치가  $75 \times 10^9/L$  미만) 치료

**약제급여평가위원회 심의일**

**2015년 제9차 약제급여평가위원회 : 2015년 8월 13일**

**2016년 제1차 약제급여평가위원회 : 2016년 1월 12일 [재평가]**

- 중앙심사평가조정위원회(급여기준자문위원회) 심의일<sup>1)</sup> : 2012년 6월 18일, 2014년 3월 13일

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

## 가. 평가 결과

### □ 1차 심의 결과(2015년 제9차 약제급여평가위원회)

#### ○ 비급여

- 신청품은 “코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소성 자반증 환자에서의 저혈소판증 치료” 및 “만성 C형 간염 환자에서 인터페론 기반 요법의 시작 및 유지를 위한 저혈소판증 치료”에 허가받은 새로운 기전의 약제로, 임상시험에서 위약대비 혈소판 수치 등의 유의한 개선을 나타냈으나, 만성 면역성 혈소판 감소성 자반증 환자의 저혈소판증 관련 대체약제(현행치료) 대비 비용효과성이 불분명하며, 만성 C형 간염 환자에서의 저혈소판증 치료에는 대체약제가 없으나 비용효과성이 불분명하고 필요함량<sup>2)</sup>이 신청되지 않았으므로 비급여함.

### □ 최종 결과(2016년 제1차 약제급여평가위원회)

#### ○ 급여의 적정성이 있음.

- 신청품은 “코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소성 자반증 환자에서의 저혈소판증 치료” 및 “만성 C형 간염 환자에서 인터페론 기반 요법의 시작 및 유지를 위한 저혈소판증 치료”에 허가받은 새로운 기전의 약제로, 임상시험에서 위약대비 혈소판 수치 등의 유의한 개선을 나타냈으며, 만성 면역성 혈소판 감소성 자반증 환자의 저혈소판증 관련 대체약제(현행치료) 대비 투약비용이 저렴하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있음.
- 약가협상생략기준금액( [ ] )<sup>3)</sup> 이하로 상한금액 협상절차를 생략함.
- 만성 C형 간염 환자에서의 저혈소판증 치료에는 대체약제가 없으나 비용효과성이 불분명하고 필요함량<sup>4)</sup>이 신청되지 않았으므로 약값 전액 본인부담하는 것이 타당함.

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특별성) 혈소판 감소성 자반증 환자에서의 저혈소판증 치료” 및 “만성 C형 간염 환자에서 인터페론 기반 요법의 시작 및 유지를 위한 저혈소판증 치료”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 해당하지 않으며, 생존기간의 상당기간 연장 등에 대한 개선이 입증되지 않은 점 등을 고려시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 혈소판 증식인자 수용체(TPO) 작용제<sup>5)</sup>로서, 코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 특별성(면역성) 혈소판 감소성 자반증(ITP) 환자의 저혈소판증 치료에 사용하도록 추천되고 있으며<sup>6)7)8)9)10)</sup>, C형 간염(HCV)에 의한 간경변증 환자의 저혈소판증에서 혈소판수를 증가시키는 것으로 언급됨<sup>11)12)13)</sup>.

- 1가지 이상의 ITP 치료제 투여 경험이 있는 ITP 환자(n=197)를 대상으로 이중맹검, 무작위배정, 위약 대조 임상연구를 수행한 결과, eltrombopag군은 위약 대비 6개월 동안 혈소판 수가 50,000/ $\mu$ L 이상 400,000/ $\mu$ L 미만인 환자의 오즈비가 8.2(99% CI, 3.59, 18.73, P<0.0001)로 나타났음<sup>14)</sup>.
- 1가지 이상의 ITP 치료제 투여 경험이 있는 6개월 이상의 만성 ITP 환자(n=114)를 대상으로 이중맹검, 무작위 배정, 위약 대조 임상연구를 수행한 결과, 43일차에 50,000/ $\mu$ L 이상의 혈소판 수를 보인 환자 비율은 위약 대비 eltrombopag군에서 유의하게 높았음 (59%(43/73) vs 16%(6/37); OR 9.61(95% CI 3.31–27.86), p<0.0001)<sup>15)</sup>.
- 이전에 eltrombopag 연구(TRA100773A<sup>16)</sup>, TRA100773B<sup>17)</sup>, RAISE<sup>18)</sup>, and REPEAT<sup>19)</sup>)에 참여했던 6개월 이상의 만성 ITP 환자(n=299)를 대상으로 약 3년간의 open-label 연장 연구를 수행한 결과, eltrombopag을 투여 받은 환자 중 262명(88%)이 이상반응을 보고하였고, 59%는 grade 1-2였음. 가장 흔한 이상반응은 두통, 비인두염, 상기도 감염, 피로였으며 가장 흔한 3등급 이상의 이상반응은 혈소판 감소증, ALT 증가, 피로였음<sup>20)</sup>.
  - 혈소판 반응(platelet response): 85%의 환자들이 치료 기간 동안 한 번이라도  $\geq$ 50,000/ $\mu$ L를 달성하였음. 혈소판 수치 중앙값은 2주차까지  $>$ 50,000/ $\mu$ L로 증가하였으며 164주차까지 지속적으로  $\geq$ 50,000/ $\mu$ L를 유지하였음.
- 만성 ITP 환자에게 TPO receptor agonist를 투여한 무작위배정 연구들의 체계적 문헌고찰에서 6개 임상연구(위약대조 5편, SOC 대조 1편, n=808)<sup>21)</sup> 분석결과, 심각한 출혈에 있어서 TPO receptor agonist는 위약 대비 유의한 차이를 입증하지 못하였음

(RR 0.48, 95% CI 0.20 to 1.15, p=0.10)<sup>22)</sup>.

- HCV 관련 간경변이 있는 혈소판 수치가 20,000-70,000/mm<sup>3</sup>인 환자(n=74)를 대상으로 한 무작위 배정, 위약 대조 임상연구 결과, 4주째 혈소판 수치가 100,000/mm<sup>3</sup> 이상으로 증가한 환자는 위약군에서는 0명/17명이었고 신청품 투여군에서 30mg, 50mg, 75mg 각각 9명/12명(75%), 15명/19명(79%), 20명/21명(95%)으로 나타남(p<0.001)<sup>23)</sup>.
- HCV 감염과 저혈소판증(혈소판수<75,000/uL)을 동반한 환자를 대상으로 한 2개의 무작위 배정, 위약대조 3상 임상연구[ENABLE-1(n=715), ENABLE-2(n=805)]에서 항바이러스 요법 완료 24주후 SVR<sup>24)</sup> 측정결과, 신청품 투여군에서 위약 대비 유의하게 더 많은 환자가 SVR에 도달하였음(ENABLE-1 : eltrombopag, 23%; placebo, 14%; P =0.0064; ENABLE-2 : eltrombopag, 19%; placebo, 13%; P =0.0202)<sup>25)</sup>.
- 신청품은 TPO receptor agonist로 혈소판 생성을 증가시켜<sup>26)</sup><sup>27)</sup>, 혈소판 파괴를 저지하는 기존의 전통적인 치료제에 반응하지 않는 환자에서 추가로 사용할 수 있음<sup>28)</sup>.

## ○ 비용 효과성

- 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소성 자반증 환자에서의 저혈소판증 치료 관련, 신청품은 █에 급여가 타당하며<sup>29)</sup><sup>30)</sup>, 해당 적용증에서 치료적 위치가 동등한 대체가능 약제가 존재하지 않으나, 임상진료지침 및 학회의견 등을 고려하여 현행 치료법인 human immunoglobulin-G, immunoglobulin anti-D를 대체약제로 선정함.
- 신청품의 치료기간(6개월) 당 투약비용은 █ 원으로 대체약제의 투약비용 █ 원 대비 저렴하므로 비용 효과적이며<sup>31)</sup>, 신청가는 약가협상생략기준금액(█) 이하임<sup>32)</sup>.  
※ 신청품은 6개월 이후 재투여 및 장기간 투여에 대한 임상근거<sup>33)</sup><sup>34)</sup>가 있으나, 대체약제 반복투여의 경우 임상문헌의 대상 환자군에 차이가 있고 국내 증례가 많지 않아 임상근거 제한점이 있으므로 투약비용에 불확실성이 있음. 다만, 면역글로불린 반복 투여의 효과가 제한적이기는 하나 지속적으로 투여는 가능하다는 임상진료지침<sup>35)</sup><sup>36)</sup>, 전문가 의견<sup>37)</sup><sup>38)</sup> 등을 고려하여 투약비용 비교가 가능한 것으로 인정함.
- 만성 C형 간염 환자에서 인터페론 기반 요법의 시작 및 유지를 위한 저혈소판증 치료 관련 신청품의 대체약제는 없으며, 치료기간(24-48주) 당 소요비용은 █ 원임.

## ○ 재정 영향<sup>39)</sup>

- 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소성 자반증의 대상환자수는 █명<sup>40)</sup>임. 제약사 제출 예상사용량<sup>41)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 1차년도에 약

원, 3차년도에 약 █원이 되고<sup>42)</sup>, human immunoglobulin-G, immunoglobulin anti-D의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 █원, 3차년도에 약 █원 절감될 것으로 예상됨<sup>43)</sup>.

- 만성 C형 간염 관련 대상환자수는 █명<sup>44)</sup>이고, 제약사 제출 예상사용량<sup>45)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액<sup>46)</sup>은 1-3차년도에 연간 약 █원으로 예상됨.  
※ 다만, 신청품의 대상환자수 및 시장점유율, 투여기간, 함량별 사용량 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

#### ○ 제 외국 등재 현황

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

## Reference

- 1) 기 결정신청시 급여기준 관련 회의 결과임
- 2) 신청품의 허가사항 용법용량에 의하면 만성 C형 간염의 경우 최대 75mg까지 투여 함
- 3) [REDACTED]
- 4) 신청품의 허가사항 용법용량에 의하면 만성 C형 간염의 경우 최대 75mg까지 투여하도록 되어 있음
- 5) Martindale the complete drug reference, accessed on 22 APR 2010
- 6) Provan D et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010 Jan;115:168–186
- 7) Neunert C et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190–4207
- 8) Goldman's Cecil Medicine, 24th ed 2012
- 9) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th ed 2011
- 10) Proven D et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010 Jan;115:168–186
- 11) 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인(2013)
- 12) Ghany et al, Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2009 Apr;49(4):1335–74.
- 13) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014 Feb;60(2):392–420.
- 14) Gregory Cheng, Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia(RAISE): 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2010 Aug 23 [Epub ahead of print]
- 15) James B Bussel et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:641–48
- 16) Bussel JB et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2237–2247.
- 17) Bussel JB et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9664):641–648.
- 18) Cheng G et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia(RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377(9763):393–402.
- 19) Bussel JB et al. Efficacy and safety of repeated intermittent treatment with eltrombopag in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[abstract]. *Blood(Annual Meeting Abstracts)*. 2008;112(11):3431.
- 20) Mansoor N Saleh et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: result of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*. 2013;17(121):537–545.
- 21) eltrombopag 관련 문헌 2편 포함[Bussel 2009a(*Lancet* 2009;373:641–8.) and Cheng 2011. (*Lancet* 2011;377:393–402.)]
- 22) Zeng Y et al. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database of Systematic Review* 2011, Issue 7
- 23) McHutchison JG et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2227–36.
- 24) SVR: Sustained Viologic Response
- 25) Afdhal NH et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterology*. 2014 Feb;146(2):442–52.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.012. Epub 2013 Oct 12.
- 26) Martindale: the complete drug reference 37th

- 27) Harrison's principles of internal medicine (in 2 vols) 17th ed. 2008. Chapter 109 Disorders of Platelets and Vessel Wall - Thrombocytopenia> Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP)
- 28) 대한혈액학회 [REDACTED]
- 29) 유럽 허가 사항 : Revolade is indicated for adult chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP) splenectomised patients who are refractory to other treatments (e.g. corticosteroids, immunoglobulins). Revolade may be considered as second line treatment for adult non-splenectomised patients where surgery is contraindicated.
- 30) 중앙심사평가조정위원회 평가결과 : 2012년 6월 18일
- 31) 대체약제 청구량에서 해당 적응증(급여대상 환자군)에 대한 청구량 비중 확인이 곤란하므로, 대체약제 투약비용의 산술평균값으로 비교함.
- 32) [REDACTED]
- 33) Saleh MN et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: result of the long-term, open-label EXTEND study. Blood. 2013;17(121):537-545.
- 34) Saleh MN et al. Long-term safety and efficacy of eltrombopag in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP): Report of up to 5.5 years of treatment in EXTEND. Blood. 2012; 120:21
- 35) GUIDELINES FOR THE INVESTIGATION AND MANAGEMENT OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN ADULTS, CHILDREN AND IN PREGNANCY. British Journal of Haematology, 2003, 120, 574 - 596
- 36) Anderson et al. Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic Conditions. Transfusion Medicine Reviews, Vol 21, No 2, Suppl 1 (April), 2007: pp S9-S56
- 37) 제약사 제출자료, 대한혈액학회 [REDACTED]
- 38) [REDACTED]
- 39) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 40) 대한혈액학회 [REDACTED] 대한조혈모세포이식학회 [REDACTED] 대한혈액학회 [REDACTED]
- |             | 1차년도       | 2차년도       | 3차년도       |
|-------------|------------|------------|------------|
| 25mg(정)     | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 41) 50mg(정) | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
- 42) 절대재정소요금액 = 신청약가 × 제약사 제시 예상사용량
- 43) 재정증감액 = (대체약제 산술투약비용을 반영한 단위비용-신청약가) × 제약사 제시 예상사용량
- 44) 대한간학회 [REDACTED]
- 45) 1-3차년도: [REDACTED] 정([REDACTED])
- 46) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 × 신청약가