

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

agalsidase alfa 3.5mg

(레프라갈주, 에스케이케미칼주)

- 제형, 성분·함량 :**
 - 1 바이알 중 agalsidase alfa 3.5mg
- 효능 효과 :**
 - 파브리병(α -galactosidase A결핍)으로 확진된 환자의 장기간 효소 대체요법
- 약제급여평가위원회 심의일**
2015년 제7차 약제급여평가위원회 : 2015년 6월 4일
 - 급여기준자문위원회 심의일 : 2014년 12월 23일¹⁾

※ 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 “파브리병(α -galactosidase A결핍)으로 확진된 환자의 장기간 효소 대체요법”에 허가받은 약제로, 대체약제와 효과가 유사하며 투약비용은 대체약제보다 저렴하여 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액 이하로 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “파브리병(α -galactosidase A결핍)으로 확진된 환자의 장기간 효소 대체요법”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 약제 agalsidase beta가 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음

○ 임상적 유용성

- 파브리병은 리소솜에 존재하는 효소인 α -galactosidase A 결핍에 의한 glycosphingolipid 저장 장애이며, globotriaocylceramide(Gb-3) 지질의 일종이 축적되어 발생하는 질환임. 신청품은 파브리병의 치료에 추천되는 효소대체요법(enzyme replacement therapy)이며, Gb3의 가수분해를 촉매하여 분자에서 말단 갈락토스 잔류물을 쪼개고 다양한 장기에서 Gb3 농도를 정상화함.²⁾
- 관련 교과서³⁾⁴⁾⁵⁾ 및 가이드라인⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾에 따르면 파브리병 환자에 대한 효소치료제로 agalsidase alfa와 agalsidase beta를 권고하며, 두 제제의 효과는 유사한 것으로 나타남.
- 이전에 효소대체치료 경험이 없고, 임상시험에서 정의한 치료 기준을 만족하는 5-85세의 파브리병 환자(n=92)를 대상으로 두 치료제(agalsidase alfa 0.2mg/kg, agalsidase beta 1mg/kg)의 유효성을 비교 평가하기 위하여 무작위 배정 임상연구를 한 결과, 복합적 임상 결과 변수¹²⁾의 차이가 통계적으로 유의하지 않았음(p=0.52).¹³⁾
 - agalsidase alfa군과 agalsidase beta군 간의 결과 변수에서 통계적인 차이가 없었으나(HR agalsidase alfa vs agalsidase beta=1.29, p=0.67), 검정력의 제한이 있음. 코호트 내에서 agalsidase alfa군 중 19.4%, agalsidase beta군 중 13.3%의

피험자가 복합적 임상결과를 나타냄(p=0.57).

- 파브리병으로 진단되었으며 신경병증 통증이 있는 18세 이상 남성 환자(n=26)를 대상으로 무작위배정 위약대조 시험 결과, 일차 결과변수인 BPI(Brief Pain Inventory)로 측정된 신경병증 통증은 agalsidase alfa 투여군(이하 시험군)에서 감소하였으며, 위약군에서는 변화가 없었음. 기저상태 대비 통증 점수 변화는 위약군에 비하여 agalsidase alfa 투여군에서 유의한 개선을 보임(p=0.02).¹⁴⁾
 - 시험군에서는 통증 중증도의 유의한 감소가 있었으며(p=0.02), 통증 관련 삶의 질이 개선됨(p=0.05). 임상시험 시작 시점에 신경병증성 통증 관련 약물을 복용하던 환자는 시험군은 14명 중 11명, 위약군은 12명 중 11명이었음. 이 중 통증 관련 약물 복용을 중단한 환자는 시험군 11명 중 4명이고, 위약군은 없었음(p=0.03).
 - 혈관 확장 또는 경화가 없는 정상 사구체 분율이 시험군에서는 21% 증가하였고, 위약군에서는 27% 감소하였음(p=0.01).
 - QRS-complex duration은 agalsidase alfa 투여군에서 2.4(3.90) miliseconds 감소했으며, 위약군에서 3.6(1.17) miliseconds 증가하였음(p=0.047). agalsidase alfa 투여군 중 우각차단이 있던 환자 1명이 치료 중 완치되었음.
 - 유해반응은 파브리병 환자에서 나타나는 전형적인 증상(변비, 복통위기, 청력 손실)이 주로 나타났으며, agalsidase alfa와 연관되지 않은 것으로 보여짐. 시험군 14명 중 8명에서 경증의 주입 부작용을 겪었으나, 항히스타민제나 저용량의 코르티코스테로이드를 처방하면 즉시 진정되었고, 주입속도를 줄여서 주입할 경우 증상이 가벼워짐. agalsidase alfa에 IgE, IgA, IgM 항체를 나타낸 환자는 없었으며, 14명 중 3명에서 소량의 IgG가 증가함. 적은 농도의 항체는 agalsidase alfa의 효과 및 안전성에 임상적으로 유의한 영향을 나타내지 않음을 하위분석 결과 입증함.
- 파브리병으로 진단되었고 검사 결과 좌심실이 비대한 18세 이상 남성 환자(n=15)를 대상으로 이중맹검 무작위배정 임상연구 결과, 6개월 기간 동안 일차 결과변수인 심근 Gb3 농도가 agalsidase alfa 투여군(이하 시험군)은 기저상태 대비 20% 감소(-0.13(0.16)nmol/ μ g protein; n=6)하였으나 위약군은 기저상태 대비 10% 증가(0.05(0.08)nmol/ μ g protein; n=8)하였음.¹⁵⁾
 - 2차 결과변수인 기저상태 대비 좌심실 무게(MRI 측정)는, 시험군에서 11.5g 감소하였으나, 위약군은 21.8g 증가함(p=0.041). 또한 좌심실 질량지수는 위약군에서 12g/m² 증가하였으나, 시험군에서는 6.4g/m² 감소함(p=0.02).
 - 131주 연구 동안 한 명의 환자에서 주입관련 부작용이 발생하여, hydrocortisone과 경구 항히스타민제로 전처치함. agalsidase alfa에 대한 IgG

항체가 1번 이상 검출된 환자는 3명이고, IgE, IgA, IgM 항체가 발생한 환자는 없었으며, agalsidase alfa 주입 관련 심각한 유해사례는 없었음.

- 파브리병으로 진단된 남성 환자(n=15)에 대하여 6개월에 걸쳐 agalsidase alfa 또는 위약을 투여하여 무작위배정 이중맹검 시험하였고, 이후 추가 36개월 동안 공개임상으로 agalsidase alfa를 투여함. 6개월 연구 기간 동안 agalsidase alfa 투여군, 위약군에서 고주파 감각신경성 청력손실(SNHL) (30dB 이상)이 악화되었으며(중양값 6.3dB, n=38; p<0.0001), agalsidase alfa 투여군과 위약군이 유의한 차이를 보이지 않음. 고주파 청력 손실은 기저상태 대비 18개월에 1.5dB(n=26; p=0.07), 30개월에 5.0dB(n=24; p=0.006), 42개월에 4.0dB(n=20; p=0.01)가 개선됨.¹⁶⁾
- 파브리병 환자에서 효소대체요법의 임상적 효과 및 안전성에 대해 평가한 체계적 문헌고찰 결과, 효소대체요법의 임상적 유용성에 대한 근거가 매우 많으나 agalsidase alfa와 agalsidase beta 간에 보고된 결과변수 및 측정 방법이 다양하여 엄격하게 비교하는 것은 어려웠음. 이후의 연구에서는 결과변수들이 일관된 방법으로 보고되어야 하고, 질병 진행의 다른 단계에서 효소대체요법의 역할을 연구해야 할 것임.¹⁷⁾ 또한 효소대체요법의 결과를 평가하고 다양한 환자군에 대한 치료 목표 및 지침을 정립하는 것이 중요함.¹⁸⁾
- 학회의견¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾에 따르면 신청품과 비교약제 agalsidase beta에 대한 임상 연구 결과 임상적 결과변수에서 차이가 없었으며, 두 약제 모두 교과서 및 임상문헌 등에서 파브리병 환자에 대한 임상적 유용성이 입증됨. 또한 agalsidase beta에서 신청품으로 전환된 환자에서 임상적 효과가 안정적으로 유지되었음.

○ 비용 효과성

- 동일 적응증에 허가받은 약제인 agalsidase beta를 신청품의 대체약제로 선정함
- 신청품은 효소대체요법으로 agalsidase beta와의 직접비교 임상시험에서 복합적 임상 결과 변수의 차이가 통계적으로 유의하지 않았음.
- 신청품의 1회 총 투약비용²²⁾²³⁾ ■■■■■ 원은 대체약제 1회 총 투약비용인 ■■■■■ 원보다 저렴함.
 - 대체약제 가중평균가로 환산된 금액은 ■■■■■ 원/vial 임.
 - 신청품의 약가협상생략기준금액은 ■■■■■ 원/vial 임.²⁴⁾

○ 재정 영향²⁵⁾

- 해당적응증의 대상 환자수²⁶⁾는 약 ■■■명이고, 제약사 제시 예상 사용량²⁷⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고, agalsidase beta의 대체로 인한 재정증분은 없음

※ 신청품의 대상환자수 및 시장점유율 등에 따라 변동 가능함.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 일본, 독일, 이태리, 영국, 스위스에 등재되어있음.

Reference

- 1) 기 결정신청(2014.8.28.) 당시 심의
- 2) European Medicines Agency. Annex1 Summary of product characteristics. Replagal (agalsidase alfa).
- 3) Treatment of skin disease: comprehensive therapeutic strategies 4th ed.
- 4) Current Diagnosis & Treatment: Nephrology & hypertension chapter 48. Fabry Disease> Treatment
- 5) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th ed> chapter 136. Fabry Disease> Treatment
- 6) 대한유전성대사질환학회. 리소좀 축적질환의 진단과 치료지침, 파브리병. 2013
- 7) CROATIAN SOCIETY FOR NEUROVASCULAR DISORDERS OF CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION/CROATIAN SOCIETY OF NEUROIMMUNOLOGY AND NEUROGENETICS CROATIAN SOCIETY OF NEUROLOGY OF CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION/CROATIAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, DIALYSIS AND TRANSPLANTATION OF CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION. GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, THERAPY AND FOLLOW UP OF ANDERSON-FABRY DISEASE
- 8) Hughes DA et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Anderson-fabry Disease.
- 9) Australian Government Department of Health And Ageing. Guidelines for the treatment of fabry disease through the life saving drugs program.
- 10) Laney DA et al. Fabry Disease Practice Guidelines: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors
- 11) Eng CM et al. Fabry Disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement.
- 12) Sirrs et al(2014)에서 복합적인 임상 결과변수는 신장질환(말기신질환으로 발전 또는 다른 원인 없이 GFR 수치 50% 이상 감소가 30일 이상 지속됨), 심혈관 질환(심장 박동기 또는 기타 심장 내 장치, 불안정성 협심증 / 급성 관상 동맥 증후군, 심근 경색, 울혈성 심부전, tachy- 또는 brady 부정맥, 관상 동맥 우회술, 판막 수술, 관상 동맥 혈관 성형술 또는 스텐트, 심장 울동, 입원이나 응급실 방문 부정맥, 심장 블록, 심장 마비), 뇌혈관 질환(의사에 의해 진단된 TIA 또는 뇌졸중 또는 급성 청력 손실), 또는 사망을 포함하는 것으로 정의함.
- 13) Sirrs SM et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. MOL GENET METAB. 2014 APR;111(4):499-506.
- 14) Schiffmann R et al. Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. A Randomized Controlled Trial. JAMA.2001 JUN;285(21):2743-9.
- 15) Hughes DA et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease. a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. Heart.2008;94:153-8.
- 16) Hajioff D et al. Hearing improvement in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa. Acta Paediatr Suppl . 2003;443:28-30.
- 17) Schaefer RM et al. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review of available evidence. Drugs. 2009;69(16): 2179-205.
- 18) Lidove O et al. Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease-a comprehensive review of the medical literature. Genet Med 2010;12(11):668-79.
- 19) 대한유전성대사질환학회()
- 20) 대한의학유전학회()
- 21) 대한내분비학회()

- 22) 성인 체중 60kg을 기준으로 산출함 [근거: 국민건강영양조사 2007]
- 23) agalsidase beta는 식약처 허가사항에서 약의 주입 전에 해열제를 투여받아야 함이 명시되어 있으므로, acetaminophen 일반형 500mg의 2014년도 연간가중평균가를 사용하여 병용약제 비용을 구하였으며, 총 투약 비용은 신청품 또는 대체약제와 병용약제의 각 약품비 합임.
- 24) 생물의약품으로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라 대체약제가중평균금액(신청약제의 단위비용으로 환산된 금액)에 100%를 곱한 금액
- 25) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 26) 2014년도 EDI상 agalsidase beta를 청구한 환자수
- 27) 국내 파브리병 의료지원 대상자 현황에 연평균 성장률 ■■■%를 가정하여 구한 파브리병 예상 환자수에 신청품 예상 점유율(1차년도 ■■%, 2차년도 ■■%, 3차년도 ■■%)을 반영하여 신청품의 예상 환자수(1차년도: ■■명, 2차년도: ■■명, 3차년도: ■■명)를 산출하고 1회 투여 vial수와 1년 간 투여 횟수를 적용하여 예상사용량(1차년도: ■■■, 2차년도: ■■■, 3차년도: ■■■)을 구함