

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

romiplostim 250mcg, 500mcg

(로미플레이트주250마이크로그램, 엔플레이트주500마이크로그램,
한국교와하코기린(주))

제형, 성분·함량 :

- 250mcg: 1 바이알 중 romiplostim 250mcg
- 500mcg: 1 바이알 중 romiplostim 500mcg

효능 효과 :

- 코르티코스테로이드 또는 면역글로불린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소성 자반증 환자에서의 저혈소판증 치료. 이 약은 출혈의 위험이 증가하는 임상적 상태의 저혈소판증을 갖는 환자에서만 사용한다. 혈소판 수를 정상화시키기 위한 목적으로 사용하지 않는다.

약제급여평가위원회 심의일

2015년 제9차 약제급여평가위원회 : 2015년 8월 13일

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

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2012년 6월 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

□ 1차 심의결과(2015년 제9차 약제급여평가위원회)

○ 비급여

- 신청품은 “코르티코스테로이드 또는 면역글로블린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소성 자반증 환자에서의 저혈소판증 치료”에 허가받은 약제로 위약대비 혈소판 반응에 유의한 개선을 나타내었으나, 대체약제(현행치료) 대비 비용효과성이 불분명하므로 비급여함.

□ 최종결과

○ 급여의 적정성이 있음

※ 2016년 제1차 약제급여평가위원회 결과: 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “코르티코스테로이드 또는 면역글로블린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소성 자반증 환자에서의 저혈소판증 치료”에 허가받은 약제로 위약대비 혈소판 반응에 유의한 개선을 나타내었으며, 대체약제(현행치료) 대비 효과가 유사하며, 투약비용이 대체약제보다 저렴하여 비용 효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액()¹⁾ 이하로 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “코르티코스테로이드 또는 면역글로블린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소성 자반증 환자에서의 저혈소판증 치료”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 생존을 위협할 정도에 해당하는 심각한 질환에 해당하지 않으며, 생존기간의 상당기간 연장 등 임상적으로 의미 있는 개선여부가 불분명한 점 등을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 경제성평가 자료 제출 생략 가능 여부

- 신청품은 “코르티코스테로이드 또는 면역글로블린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소성 자반증 환자에서의 저혈소판증 치료”에 허가받은 약제로 치료적 위치가 동등한 약제가 없으나, 희귀질환 치료제에 해당하지 않고 대상질환이 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 해당하지 않는 점을 고려시 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 TPO(Thrombopoietin) receptor agonist(혈소판 증식인자 수용체 작용제로서, 교과서 및 임상진료지침에서 코르티코스테로이드 또는 면역글로블린 또는 비장절제술에 충분한 반응을 보이지 않은 만성 면역성(특발성) 혈소판 감소성 자반증[ITP, Immune(Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura] 환자의 혈소판 감소증 치료에 사용하도록 추천되고 있음.²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾
 - 신청품은 thrompoietin receptor agonist로 작용하는 protein으로 혈소판 생성을 증가시키며, 효과는 전형적으로는 2-3주후에 보이지만 중단 후 몇 주(a few weeks)안에 사라짐.⁶⁾
 - 치료 중단 시 대부분의 환자가 낮은 혈소판 수치로 돌아가며(~10% transiently falling below baseline platelet counts), 일부 환자의 경우 성공적으로 치료를 중단할 수 있었음⁷⁾
- 신청품의 임상문헌으로 위약대조 3상 임상시험 1편⁸⁾ 및 Open-label extension study 2편⁹⁾¹⁰⁾, SR 1편¹¹⁾ 등 4편의 문헌을 분석함
 - 18세 이상, 혈소판 수치 $30 \times 10^9/L$ 미만(with none $> 35 \times 10^9/L$)의 만성 ITP 환자(N=125; splenctomized=63, non-splenctomized=62)를 대상의 위약 대조 3상 임상시험¹²⁾에서 1차 변수인 지속적 혈소판 반응¹³⁾은 비장 절제환자(신청품 vs 위약; 38.1% vs 0%, $P < 0.0013$)와 비장 비절제환자(60.9% vs 4.8%, $P < 0.0001$) 두 군에서 신청품과 위약 간 차이가 유의하였음.
 - 상기 3상 임상¹⁴⁾에서 출혈(bleeding adverse event)¹⁵⁾, 혈전증 이상반응(thrombotic adverse events)을 분석한 결과(ad hoc analyses)¹⁶⁾, 3상 임상에서 신청품군은 위약 대비 출혈에서 차이가 유의하지 않았으나(57% vs 61%, $P = 0.68$), Grade 2 이상의 출혈 이상 반응에서 차이가 유의하였고(15% vs 34%, $P = 0.018$). 혈전증은 신청품군 2.4%, 위약군 2.4%(patient incidence¹⁷⁾)발생함.
 - 동 임상의 open-label extension study(n=101¹⁸⁾)¹⁹⁾²⁰⁾에서 출혈은 1-24주

48%(48/101), 24-48주 30%(28/93) 등이었으며 Grade 2 이상의 출혈은 1-24주 23%(23/101), 24-48주 12%(11/93) 등 이었음. 혈전증은 4%(4/101) 발생함.

- 이전에 romiplostim 임상시험에 참여한 환자를 대상(n=292)으로 단일군, 장기 안전성, 효능 측정을 위한 임상시험²¹⁾에서 신청품을 주 1회 피하주사로 5년까지 투여시, 95% 환자에게서 최소 1회 이상 혈소판 반응²²⁾이 관찰되었으며, 약 92%²³⁾의 환자가 혈소판 반응을 유지함.
- Chronic ITP 환자에게 TPO receptor agonists를 투여한 RCT 대상의 체계적 문헌 고찰²⁴⁾에서 6개의 RCT²⁵⁾²⁶⁾(n=808, 위약대조 5편, SOC 대조 1편)가 포함되었고 1차 변수²⁷⁾중 생존은 연구되지 않았으며 다른 1차변수인 중대한 출혈의 개선²⁸⁾은 TPO receptor agonists와 대조군(위약, SOC)간에 유의한 차이를 보이지 못함(versus placebo risk ratio (RR) 0.48, 95% CI 0.20 to 1.15; versus SOC RR 0.49, 95% CI 0.15 to 1.63)

○ 비용 효과성

- 신청품은 “corticosteroid와 IVIg에 불응인 비장절제술환자 또는 corticosteroid와 IVIg에 불응인 비장절제술이 의학적 금기인 환자”에 급여가 타당하며²⁹⁾, 해당 적응증에서 치료적 위치가 동등한 대체가능 약제가 존재하지 않으나, 해당 적응증의 현행 치료법인 human immunoglobulin-G, immunoglobulin anti-D를 대체약제로 선정함.
- 신청품의 24주 투약비용은 [REDACTED] 원으로, 대체약제의 투약비용 [REDACTED] 원³⁰⁾³¹⁾ 대비 저렴함.
 - 대체약제 [REDACTED]³²⁾을 반영한 신청약제의 단위비용은 250mcg: [REDACTED] 원/병, 500mcg: [REDACTED] 원/병임.
 - 신청품의 약가협상생략기준금액은 250mcg: [REDACTED] 원/병, 500mcg: [REDACTED] 원/병임.³³⁾
- ※ 신청품은 6개월 이후 재투여 및 장기간 투여에 대한 임상근거³⁴⁾³⁵⁾가 있으나, 대체약제 반복투여의 경우 임상문헌의 대상 환자군에 차이가 있고 국내 증례가 많지 않아 임상근거 제한점이 있으므로 투약비용에 불확실성이 있음. 다만, 면역글로블린 반복투여의 효과가 제한적이기는 하나 지속적으로 투여는 가능하다는 임상진료지침³⁶⁾³⁷⁾, 전문가 의견³⁸⁾³⁹⁾ 등을 고려하여 투약비용 비교가 가능한 것으로 인정함.

○ 재정 영향⁴⁰⁾

- 해당 급여기준(안)의 대상 환자수는 약 [REDACTED]명⁴¹⁾⁴²⁾⁴³⁾이고, 제약사 제출 예상사용량⁴⁴⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액⁴⁵⁾은 1차년도에 약 [REDACTED]원, 3차년도에 약 [REDACTED]원이 되고, human immunoglobulin-G, immunoglobulin anti-D의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [REDACTED]원, 3차년도에 약 [REDACTED]원 절감될 것으로 예상됨.⁴⁶⁾⁴⁷⁾

※ 제약사 제출 예상사용량([REDACTED])⁴⁸⁾은 신청품의 시장점유율을 [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED]으로 적용하여 산출한 것으로, 신청품의 대상 환자수 및 투여기간, 점유율, 함량별 사용량 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 250mcg 함량은 A7 국가 중 미국, 영국, 일본, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스에 등재되어 있음.
- 500mcg 함량은 A7 국가 중 미국, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스에 등재되어 있음.

Reference

- 1) [Redacted]
- 2) Provan D et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010 Jan;115:168-186
- 3) Neunert C et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190-4207
- 4) Goldman's Cecil Medicine, 24th ed 2012
- 5) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th ed 2011
- 6) Goldman's Cecil Medicine, 24th ed 2012
- 7) Provan D et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010 Jan;115:168-186
- 8) Kuter et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Feb 2;371(9610):395-403.
- 9) Gernsheimer et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia(ITP). *J Thromb Haemost*. 2010 Jun;8(6):1372-82. Epub 2010 Mar 3.
- 10) Kuter et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013 May;161(3):411-23.
- 11) Zeng Y et al. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):
- 12) Kuter et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Feb 2;371(9610):395-403.
- 13) durable platelet response: platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ during 6 or more of the last 8 weeks of treatment / A transient platelet response: four or more weekly platelet responses without a durable platelet response from week 2 to 25.
- 14) Kuter et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Feb 2;371(9610):395-403.
- 15) All adverse events were rated by the clinical investigator on a scale of 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe, 4 = life-threatening, and 5 = fatal. An event was defined as: mild if the patient was aware of the sign or symptom, but tolerated it easily; moderate if it caused enough discomfort to interfere with usual activity; and severe if it was incapacitating, making it impossible to work or engage in usual activities. A rating of life-threatening referred to an event in which the patient was at risk of death at the time of the event. An adverse event was considered serious if it was fatal, life-threatening, required hospitalization or prolongation of existing hospitalization, or resulted in persistent or significant disability/incapacity. Bleeding adverse events were considered clinically significant if they met the Amgen adverse event grading scale of grade 3 or higher.
- 16) Gernsheimer et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia(ITP). *J Thromb Haemost*. 2010 Jun;8(6):1372-82. Epub 2010 Mar 3.
- 17) The patient incidence of a particular adverse event was defined as the number of patients

- 35) 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
- 36) GUIDELINES FOR THE INVESTIGATION AND MANAGEMENT OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN ADULTS, CHILDREN AND IN PREGNANCY. British Journal of Haematology, 2003, 120, 574 - -596
- 37) 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
- 38) 제약사 제출자료, 대한혈액학회()).
- 39) ()
- 40) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 41) 대한혈액학회(): ()
- 42) 대한조혈모세포이식학회(): ()
- 43) 대한혈액학회(): ()
- 44) 제약사 제출 예상 사용량 (1차년도: () 바이알, 2차년도: () 바이알, 3차년도: () 바이알)
- 45) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량() × 신청약가()원/바이알)
- 46) 재정증감액=(대체약제의 산술투약비용을 반영한 단위비용-신청약가)×(제약사 제시 예상 사용량)
- 47) 대체약제의 적응증이 다수이거나, 급여기준 등으로 인해 대체약제의 청구량 산출이 어려운 경우 대체약제 소요비용의 산술평균(또는 중앙값)으로 함.

	1차년도	2차년도	3차년도
48) ()	()	()	()
급여기준 대상환자수	()	()	()
시장점유율	()	()	()
신청품 대상환자수	()	()	()
예상 사용량	()	()	()