

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

triamcinolone acetonide 40mg

(마카이드주, 한미약품(주))

- **제형, 성분·함량 :**
 - 1 바이알 중 triamcinolone acetonide 40mg
- **효능 효과 :**
 - 유리체 절제술 시의 유리체 가시화
 - 당뇨병성 황반 부종
- **약제급여평가위원회 심의일**
2015년 제8차 약제급여평가위원회 : 2015년 7월 9일
 - 급여기준자문위원회 심의일: 2015년 4월 30일

※ 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 ‘유리체 절제술 시의 유리체 가시화’ 및 ‘당뇨병성 황반 부종’에서 허가받은 약제로 이중 ‘당뇨병성 황반 부종’에서 임상적 유용성 비교 결과 대체약제(ranibizumab, aflibercept)대비 유사하며 소요비용이 대체약제 대비 저가이므로 급여의 적정성이 있음.
 - ‘유리체 절제술 시의 유리체 가시화’에서는 비용 효과성 등이 불분명하므로 약값전액 본인부담하는 것으로 함.
 - 신청품은 약가협상생략기준금액 이하로 상한금액 협상절차를 생략함

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “유리체 절제술 시의 유리체 가시화” 및 “당뇨병성 황반부종”에 허가받은 약제로, 대상 질환이 소수의 희귀질환에 해당하지 않는 점 등을 고려시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음

○ 임상적 유용성

[유리체 절제술 시의 유리체 가시화]

- 관련 교과서¹⁾²⁾³⁾에 따르면 해당 적응증에 indocyanine green, trypan blue, brilliant blue, triamcinolone acetonide 등을 통해 망막앞 조직(유리체피질, 망막전막, 내경계막 등)을 염색하여 가시화에 도움을 준다고 언급함.
- [REDACTED]⁴⁾
- 관련학회⁵⁾에서는, 신청품은 치료를 직접목적으로 하는 것이 아닌 수술시 조작에 대한 편의성을 증진시킬 목적으로 사용되는 약제이며, 현재 보험급여되는 대체약제 및 치료법이 없고 비용효과성이 불분명한 관계로 보험급여가 적정하지 않다는 의견임.

[당뇨병성 황반부종]

- 관련 교과서(6)7)8)9)10)11)12) 및 제외국 가이드라인(13)14)15)16)17)18)에 따르면 ‘당뇨병성 황반부종(DME)’에 황반 국소레이저, 스테로이드주사로 triamcinolone 등, 항혈관내피성장인자(anti-VEGF)로 ranibizumab, bevacizumab, aflibercept 등을 사용할 수 있다고 언급하고 있음 (bevacizumab은 식약처 허가상 해당 적응증이 없음).
 - Triamcinolone은 단기 치료(short term)에서 시력 및 OCT 검사 결과 좋은 효과를 나타냈음.
 - DRCR network¹⁹⁾의 단기 연구²⁰⁾²¹⁾에서 triamcinolone와 ranibizumab에서 DME의 악화와 시력 저하를 줄여주는 것으로 보고하고 있음.
 - DRCR network의 장기 연구자료²²⁾²³⁾에 따르면 1년 시점에서 중심망막두께(central subfield thickness)에서는 두군에서 비슷한 효과를 보이고 시력(visual acuity)에서는 ranibizumab+laser가 triamcinolone+laser보다 좋은 효과를 나타냈지만 이중 위수정체 환자군에서는 두군에서 두가지 효과 모두 비슷한 효과를 보이므로 triamcinolone의 백내장 및 안압(intraocular pressure IOP)상승의 부작용 때문인 것으로 보임. 따라서 triamcinolone은 장기적인 사용시 합병증을 유발하고 초기효과를 감소시키므로, 위수정체(pseudophakic) 환자군을 제외하고 장기적인 사용을 권장하지 않음.
 - ranibizumab과 aflibercept의 효과는 비슷한 것으로 언급하고 있음.
- ‘당뇨병성 황반부종’ 관련 신청품의 2/3상 위약대비 허가임상²⁴⁾ 결과, 최대교정시력(ETDRS)²⁵⁾시력 및 중심와 평균망막두께(central macular thickness)에서 통계적으로 유의한 개선을 보였으며, triamcinolone 관련 메타분석²⁶⁾에서는 레이저 불응 환자군에서 위약 또는 다른 레이저치료 대비 1개월 및 3개월째에 시력(logMAR²⁷⁾ visual acuity)에서 통계적으로 유의한 차이를 보였음. 다만, 6개월 이상에서는 통계적인 차이가 없었음.
- ‘당뇨병성 황반부종’ 관련 대체약제인 ranibizumab과의 직접비교 문헌에서,
 - 1년째의 효과 비교시²⁸⁾, triamcinolone+laser군은 sham+laser군(위약군) 대비 최고 교정시력 letter score 개선(primary outcome)에서는 +1.1letters(95%CI -1.5, +3.7 p=0.31)로 통계적으로 유의하지 않은 차이를 보였으나, 중심망막두께(central subfield thickness) 감소 효과에서는 -52 μ m(95%CI -75, -29 p<0.001)로 통계적으로 유의한 차이를 보였음. 대체약제인 ranibizumab+laser는 sham+laser군 대비 두 효과지표 모두 통계적으로 유의한 차이를 나타냄.

- 14주째의 효과를 비교시²⁹⁾, triamcinolone+laser군은 최고 교정시력 letter score(primary outcome) 개선 및 중심망막두께 감소에서 각각 +6.7letters(95%CI +3.2, +10.1 p<0.001), -100 μ m(95%CI -128, -71 p<0.001)로 통계적으로 유의한 차이를 보였으며, ranibizumab+laser군에서도 각각 +5.6letters(95%CI +2.2, +9.0 p<0.001), -35 μ m(95%CI -64, -6 p=0.007)으로 통계적으로 유의한 차이를 나타냄.

- 관련학회³⁰⁾에서는, ‘당뇨병성 황반부종의 치료’에 허가 및 보험급여가 되고 있는 약제로는 ‘루센티스주’와 ‘아일리아주’가 있음. 효과비교 측면에서 DRCR.net에서 진행한 ‘루센티스주+레이저’ vs ‘트리아시놀론+레이저’ 치료효과에 대한 비교 연구로부터 단기간의 효과 비교에 있어서는 두 군간의 유사한 결과를 확인할 수 있음. 루센티스군과 트리아시놀론군의 시력개선효과 비교에서 20주 이후 트리아시놀론군의 시력개선도가 저하되는 것은 백내장 발생 때문으로 볼 수 있음. DRCR.net에서 실시한 또 다른 연구논문에서는 14주차에서의 루센티스군과 트리아시놀론군을 비교하였으며, 그 결과 두 군간의 유사한 효과를 확인할 수 있음. 상기와 같은 결과로부터 마카이드주는 우수정체환자의 경우 단기간에서, 위수정체 환자의 경우 장기간에서 현 급여되는 약제인 ‘루센티스주’ 및 ‘아일리아주’와 치료효과가 유사하므로, ‘당뇨병성 황반부종의 치료’에 있어 대체 가능할 것으로 보인다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 신청품은 ‘유리체 절제술 시의 유리체 가시화’ 및 ‘당뇨병성 황반 부종’에서 허가받은 약제로 ‘유리체 절제술 시의 유리체 가시화’에서는 대체약제가 없으며, ‘당뇨병성 황반 부종’에서는 해당 적응증에 허가받은 ranibizumab, aflibercept를 신청품의 대체약제로 선정함.
- ‘유리체 절제술 시의 유리체 가시화’에서 1회 투약비용은 [REDACTED] 원임.
- ‘당뇨병성 황반부종’에서 1회 투약비용 비교시³¹⁾ 신청품은 [REDACTED] 원, 대체약제는 [REDACTED] 원³²⁾으로 신청품은 대체약제 대비 저가임.
 - 신청품의 약가협상생략기준금액은 [REDACTED] 원임³³⁾.

○ 재정 영향³⁴⁾

[유리체 절제술 시의 유리체 가시화]

- 대상 환자수³⁵⁾는 약 [REDACTED] 명으로 분석되었고, 제약사 제출 예상사용량³⁶⁾을 기준으로

신청품의 도입 후 절대재정소요금액³⁷⁾은 1차년도 약 ■■■억원, 3차년도 약 ■■■억원임.

[당뇨병성 황반 부종]

- 대상 환자수³⁸⁾는 약 ■■■명으로 분석되었고, 제약사 제출 예상사용량³⁹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액⁴⁰⁾은 1차년도에 약 ■■■억, 3차년도에 ■■■억이 되며, 1회 투약비용 기준으로 ranibizumab, aflibercept의 대체시 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원 감소할 것으로 예상됨⁴¹⁾.

※ 신청품의 대상환자수 및 시장점유율 등에 따라 변동 가능함.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 일본, 미국, 이태리, 스위스⁴²⁾에 등재되어 있음.

Reference

- 1) Ophthalmology, 4th 2014; Ch.6.11 Vitrectomy
- 2) Retina 5th 2013; Ch.123 Diagnostic and Therapeutic Vitrectomy for Uveitis
- 3) Surgical Techniques in Ophthalmology Retina and Vitreous Surgery 2009; Ch.2 Vitrectomy surgery
- 4) [REDACTED]
- 5) 대한안과학회([REDACTED])
- 6) Ophthalmology 4th 2014; Ch.6.21 Diabetic Retinopathy
- 7) Retina, 5th 2013; Ch.47 Nonproliferative Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema.
- 8) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12e 2011; Chapter 64. Ocular Pharmacology
- 9) Vaughn & Asbury's General Ophthalmology 18e 2011; Chapter 10. Retina
- 10) Ocular Disease Mechanism and Management 2010; Chapter 67. Diabetic macular edema
- 11) Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology 3th 2008; Chapter 134. Diabetic Macular Edema
- 12) 망막 fourth edition. 한국망막학회
- 13) American Optometric Association, Eye Care of the Patient with Diabetes mellitus, 2014
- 14) ICO Guidelines for Diabetic Eye Care, 2014
- 15) The Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group : Perspective Management Paradigms for Diabetic Macular Edema, 2014
- 16) The Royal College of Ophthalmologists, Diabetic Retinopathy Guidelines 2012
- 17) Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy, 2012
- 18) National Health and Medical Research Council, Guidelines for the Management of Diabetic Retinopathy, 2008
- 19) 미국의 당뇨망막병증임상연구망(diabetic retinopathy clinical research network; DRCR.net)
- 20) Joseph Googe. et al. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema also receiving panretinal photocoagulation. Retina. 2011;31(6):1009-1027.
- 21) triamcinolone의 투여횟수는 1회임(14주).
- 22) Michael J. Elman et al. amakiri K. et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. Ophthalmology 2010;117(6):1064-1077.
- 23) triamcinolone의 투여횟수는 평균3회(2-4회)임(1년).
- 24) Yuichiro Ogura. et al.,Phase 2/3 Clinical Trial of WP-0508(MaQaid® Intravitreal Injection) for Diabetic Macular Edema. Journal of the Eye Vol.31 No.12 : 1876~1884 December 2014
- 25) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
- 26) Christopher J. et al. Visual acuity after intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema refractory to laser treatment: a meta-analysis. Can J Ophthalmol 2009;44:587 - 93
- 27) logarithm of the minimum angle of resolution
- 28) Michael J. Elman et al. amakiri K. et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus

- Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. Ophthalmology 2010;117(6):1064-1077
- 29) Joseph Googe. et al., Retina. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema also receiving panretinal photocoagulation. 2011;31(6):1009-1027
 - 30) 대한안과학회()
 - 31)
 - 32) 대체약제인 ranibizumab 및 aflibercept가 각각 2015년 2월 및 6월에 해당 적응증에 급여확대됨에 따라 2014년 청구량이 없으므로 산술평균하여 계산함. 2015년 7월 1일 시행 고시가격 기준으로 산정.
 - 33) 기존계열 약제로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정기준 제7조제7항에 따라 대체약제산술평균금액에 90%를 곱한 금액
 - 34) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
 - 35) 대한안과학회의견() 및 유리체절제술 실시 환자 (2014년 로 청구된 환자수)고려하여 산출
 - 36) 제약사 제출 예상 사용량 1차년도 바이알, 2차년도 바이알, 3차년도 바이알 (점유율 %적용)
 - 37) 절대재정소요금액=제약사 제시 신청품의 예상 사용량 X 신청약가
 - 38) 학회 의견() 및 전체 당뇨병성 황반부종(2014년 로 청구된 환자수) 에서 VI를 동반한 당뇨병성 황반부종(치료가 필요한 환자)의 환자비율(%)을 곱한 값을 고려하여 산출(비율 참조: Prevalence, Demographics, and Treatment Characteristics of Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema in a Representative Canadian Cohort (Journal of Ophthalmology Volume 2012, Article ID 159167, 6Page)
 - 39) 제약사 제출 예상 사용량: 1차년도 바이알, 2차년도 바이알, 3차년도 바이알 (점유율 % 적용)
 - 40) 절대재정소요금액=제약사 제시 신청품의 예상 사용량 X 신청약가
 - 41) 재정증분 = (1회당 신청품의 소요비용 - 1회당 대체약제 소요비용) x 제약사 제출 신청품 예상사용량
 - 42) 미국, 이태리, 스위스는 동일성분 동일제형 제품임. 스위스는 제품이 수재되어 있으나 약가는 검색되지 않음.