

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Eculizumab 300mg
(솔리리스주, (주) 한독약품)

- ☐ **제형, 성분·함량 :**
 - 1정 중 eculizumab 300mg
- ☐ **효능 효과 :**
 - 용혈을 감소시키기 위한 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) 환자의 치료
- ☐ **약제 급여 평가 위원회 심의**
2015년 제9차 약제급여평가위원회 : 2015년 8월 13일

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

가. 평가 결과

□ 최종결과

- 보험의약품 리펀드 시범사업 종료 관련 국민건강보험공단의 평가 요청과 건강보험정책심의위원회¹⁾ 결정 사항에 따른 보건복지부의 업무협조 요청 관련하여 해당 약제의 위험분담제 대상 여부 및 진료상 반드시 필요한 약제로 인정가능 여부 검토 결과,
 - 해당 약제는 “용혈을 감소시키기 위한 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 환자의 치료”에 허가받은 약제로,
 - 현재 동일 적응증에 허가받은 약제가 등재되어 있지 않고, 급여기준에 해당하는 PNH의 경우 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 해당하며, 대상 질환은 희귀질환이고²⁾, 생존기간의 연장 등 임상적으로 의미 있는 개선이 인정 가능하므로 진료상 반드시 필요한 약제에 해당함.
 - 치료적 위치가 동등한 제품이 없으며, 희귀·난치성 질환 치료제로서 생명을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 약제이므로 위험분담제 적용 대상임.
 - 아울러 해당 약제는 ‘15.9.30 리펀드 시범사업 종료 후 위험분담제 적용시 환급형으로 운영하기로 건강보험정책심의위원회(’15년 8월)에서 결정되었음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 해당 약제는 “용혈을 감소시키기 위한 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가 받은 약제가 등재되어 있지 않고, 급여기준에 해당하는 PNH의 경우 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 해당하며, 대상 질환은 희귀질환²⁾이고, 생존기간의 연장 등 임상적으로 의미있는 개선이 인정 가능하므로 진료상 반드시 필요한 약제에 해당함.

○ 위험분담제 대상 여부

- 해당 약제는 “용혈을 감소시키기 위한 발작성 야간 혈색소뇨증(PNH) 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 치료적 위치가 동등한 제품이 없으며, 희귀·난치성 질환 치료제로서 생명을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 약제이므로 위험분담제 적용 대상임.

○ 임상적 유용성

- 해당 약제는 PNH 적혈구 용혈의 원인이 되는 보체의 C5에 선택적으로 결합하여 보체의 활성화를 억제시키는 humanized monoclonal antibody로, PNH 환자의 보체 의존적 용혈을 조절함³⁾.

- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria(PNH) 환자에 대한 eculizumab 투여의 임상적 효과를 보고하고 있는 RCT 문헌에 대한 체계적 문헌 고찰 결과(database: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid MEDLINE, EMBASE and LILACS), eculizumab 투여군에서 위약군 대비 건강 관련 삶의 질 지표(mean difference 19.4%, 95% CI 8.25 to 30.55; p=0.0007), 피로도(mean difference 10.4%, 95% CI 9.97 to 10.83; p=0.00001), 수혈에 대한 의존도(RR=46.02, 95% CI 2.88 to 735.53; p=0.007) 등이 유의하게 개선되었음. 생존률 관련 지표는 보고된 바 없음.
- 지난 12개월 동안 4회 이상 수혈 받은 18세 이상의 Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria(PNH)환자를 대상으로 26주간 실시한 이중맹검, 무작위배정, 3상 임상⁴⁾에서 수혈 없이 헤모글로빈(Hb) 수치가 안정화된 환자의 비율⁵⁾은 eculizumab군(n=43)에서 49%(21/43명), 위약군(n=44)에서 0%(0/44명)이었으며, 시험 기간 동안 투여된 적혈구 unit 수는 eculizumab군에서 0 unit, 위약군에서 10 unit으로 두 1차 평가변수 모두에서 양군간 유의한 차이를 보임(p<0.001).
- 지난 24개월 동안 1회 이상 수혈 받았거나 수혈을 원하지 않는 18세 이상의 PNH환자 97명을 대상으로 eculizumab을 52주간 투여한 비맹검, 단일군, 3상 임상⁶⁾에서 LDH AUC, median LDH가 기저치에 비해 유의하게 감소하였음(median change: -632264U/L X day, p<0.001, 2201±105U/L vs. 297±21U/L, p<0.001).
- TRIUMPH(3상), SHEPHERD 및 pilot study를 완료한 환자 187명을 대상으로 eculizumab을 102주간 투여한 비맹검 장기연장 시험⁷⁾에서 eculizumab 투여 전 TE(Thromboembolism)사건은 치료 전 대비 치료 후에 유의하게 감소함(7.37건/100patient-year(총 124건) vs. 1.07건/100pt-y(총 3건), p<0.001).
- Phase II pilot study, TRIUMPH(3상), SHEPHERD(3상) 임상에 참여한 환자 195명을 대상으로 66개월간 실시한 비맹검 장기연장 시험⁸⁾에서 eculizumab 투여 후 기저치 대비 lactate dehydrogenase 수치 감소, 혈중 헤모글로빈농도의 증가, thrombotic event 발생률의 감소, 신기능의 개선 등을 보였음.
 - 특히 eculizumab 투여군에서 36개월 시점에 보인 97.6%의 생존률(95% CI, 93.7-99.1%)이 66개월까지 지속되었음.
- [관찰적 분석 연구] 영국의 Leeds PNH center에서 eculizumab을 투여 받은 PNH환자 79명에 대한 관찰적 분석 연구에서⁹⁾, 8년간(2002~2010년) 생존율은 영국 통계청(UK Office of National Statistics)의 연령, 성별 기준으로 짝지어진 정상인의 경우와 통계적으로 유의한 차가 없었으며(p=0.46), eculizumab 출시전 7년간 관찰된 유사한 PNH환자 30명의 생존율보다 우수했음(p=0.03). 환자군의 5년 생존률이 eculizumab 투여 후에 투여 전 대비 유의하게 증가했음(66.8%; 95% CI, 41.4%-85.1% vs. 95.5%; 95% CI; 87.6%-98.5%).

○ 비용효과성 평가

- 기 등재된 약제 중 PNH에 허가 받은 약제는 없음.
 - Danazol 경구제가 급여 기준¹⁰⁾에 의해 급여 인정되고 있으나, PNH에 대한 반응은 보고된 바 없음¹¹⁾¹²⁾.
- 해당 약제의 연간 소요비용은 ■■■■■임.

○ 재정 영향 검토

- 솔리리스주의 대상 환자수는 ■■■■명이고¹³⁾, 절대재정 소요금액은 약 ■■■■이 되고, 대체약제가 없으므로 절대재정소요금액 전액이 재정증분으로 검토됨.

○ 제외국 등재현황

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

Reference

- 1) 건강보험정책심의위원회(보건복지부 보험약제과, 2015년 8월 7일)
- 2) 보건복지부 고시 제 2014-87호, 2014.06.03 “본인일부부담금 산정특례에 관한 기준” 별표 4 희귀난치성질환 산정특례대상(발작성 야간헤모글로빈뇨증(V187))
- 3) Harrison’s Online: Harrison’s Principles of Internal Medicine, 17e
- 4) Peter Hillmen et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. The New England Journal of Medicine 2006; 355: 1233~43
- 5) 시험기간 동안 수혈 없이 수혈요구기준 이상으로 Hb 수치가 유지된 환자의 비율
- 6) Robert A. Brodsky et al. Multiple phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2008 ;111:1840~1847
- 7) Peter Hillmen et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2007; 110 : 4123~4128
- 8) Peter Hillmen et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. British Journal of Haematology 2013; 162; 62-73
- 9) Richard Kelly et al. Long Term Treatment with Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, 2011:117; 6786~6792
- 10) Danazol경구제(품명 : 다노실캡셀 등) 고시 제2013-127호 (2013.9.1 시행)
- 11) Harrison’s Online: Harrison’s Principles of Internal Medicine, 17e
- 12) 대한혈액학회(대혈학 2010-147, 2010.10.15)
- 13) ████████ 연간 EDI 청구 환자수: 특정 기호 V187(발작성 야간헤모글로빈뇨증) 상병으로 솔리리스주를 투여 받은 환자 실인원수

※ 등재 후 청구현황^{주)}

약제	구분	환자수(명)			투여량(병)			청구금액(원)		
	년도	‘13	‘14	‘15	‘13	‘14	‘15	‘13	‘14	‘15
솔리리스주		████	████	████	████	████	████	████	████	████

주) 건강보험 EDI 청구심사분 입원, 외래 포함. ████████.