

## 약제 급여 평가 위원회 평가 결과

### abatacept 250mg (오렌시아주, 한국비엠에스)

☐ 제형, 성분·함량 :

- 1 바이알 중 abatacept 250mg

☐ 효능 효과 :

- 성인 류마티스 관절염: 중등증~중증의 활동성 류마티스 관절염을 가진 성인 환자
- 소아 특발성 관절염: 중등증~중증의 활동성 류마티스 관절염을 가진 6세 이상의 소아 환자

☐ 약제 급여 평가 위원회 심의 일

**2010년 제7차 약제급여평가위원회 : 2010년 7월 22일**

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2010년 6월 14일

※ 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(2010년 제7차 약제급여평가위원회)

○ 제약사가 ■■■원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2010년 제7차 약제급여평가위원회평가결과: 비급여

- 신청품은 “성인 류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염”에 허가받은 약제로, 대체약제 간 효과의 차이가 있다고 보기 어려우나 소요비용이 대체약제보다 고가로, 비용효과 적이지 않으므로 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액 ■■■원 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인 류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 etanercept, adalimumab, infliximab, rituximab 등이 다수 등재되어 있으므로<sup>1)</sup>, 대체가능성을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 CTLA4와 인간 Ig의 결합체로, APC의 CD80/86와 결합하여 T-cell 활성화를 억제하는 새로운 기전의 생물학적제제임<sup>2)</sup>.
  - 기존 생물학적제제들과는 차별화된 신청품의 작용기전에 의해, 기회감염이나 결핵재 활성화에 대한 위험성이 낮을 수 있음<sup>3)</sup>.
- 신청품은 TNF 길항제에 충분한 반응을 보이지 않는 RA에 사용될 수 있는 대안으로 소개되며<sup>4)5)</sup>, 순차적인 비생물학적 DMARD에 불충분한 반응을 보이는 최소한 중등증 이상의 RA 환자가 나쁜 예후를 보이는 경우 사용하도록 추천됨<sup>6)</sup>.
- RA에서 신청품을 포함한 생물학적제제에 관한 모든 Cochrane systematic Review의 overview에서<sup>7)8)</sup>, 생물학적제제 또는 생물학적제제와 타 DMARD의 병용요법에 관한 위약대조 RCT의 효과지표(ACR50 반응률)에 대한 간접비교 결과 모든 생물학적제제들은 비슷한 효과를 보였으나, anakinra는 etanercept에 비해 열등하였으며(OR=0.34, 95% CI 0.14~0.81, P=0.015), adalimumab은 anakinra에 비해 효과적임(OR=2.20, 95% CI

1.01~4.75, P=0.046).

- 안전성 지표(이상반응으로 인한 투여중단율)에 대한 간접비교 결과, adalimumab, anakinra가 etanercept에 비해 높으며(OR=1.89, 95% CI 1.18~3.04, P=0.009), (OR=2.05, 95% CI 1.27~3.29, P=0.003), etanercept가 infliximab에 비해 낮음(OR=0.37, 95% CI 0.19~0.70, P=0.002).
- ATTAIn: TNF 길항제에 반응성이 없는 RA환자에서 신청품(258명)과 위약(133명)을 6개월간 투여한 무작위, 이중맹검, 3상, 다기관 임상에서<sup>9)</sup> 신청품군의 ACR 반응율이 위약군보다 높음(ACR20: 50.4% vs 19.5% (P<0.001), ACR50: 20.3% vs 3.8% (P<0.001), ACR70: 10.2% vs 1.5% (P=0.003)). 이상반응으로 인한 투여중단율은 두군간 유의한 차이 없음(3.5% vs 3.8% p=0.89).
- ATTAIn(6개월) 종료후 317명을 대상으로 한 18개월의 공개 연장시험(open-label long-term extension)에서<sup>10)</sup> 2년 시점에서 신청품군의 ACR20 반응율은 56.2%, ACR50은 33.2%, ACR70은 16.1%임. 이상반응 발생률은 6개월 및 2년 결과에서 일관된 경향을 나타냄.
- 생물학적제제(TNF 길항제)를 포함한 DMARD에 실패한 소아 특발성 관절염 환자에서 신청품(60명)과 위약(62명)을 6개월간 투여한 무작위, 이중맹검, 위약대조 3상 임상에서<sup>11)</sup> 소아반응기준의 ACR 반응률은 신청품군이 위약군보다 높음(ACR30: 82% vs 69% (p=0.1712), ACR50: 77% vs 52% (p=0.0071), ACR70: 53% vs 31% (p=0.0185), ACR90: 40% vs 16% (p=0.0062)). 신청품군에서 심각한 이상반응은 보고되지 않았으며, 위약군에서 2건의 이상반응이 보고됨(p=0.5).

## ○ 비용 효과성

- TNF 길항제에 실패한 환자에 허가된 rituximab 및 급여기준상 한가지 TNF 길항제에 실패시 다른 TNF 길항제로의 switch가 인정되는 TNF 길항제(etanercept, adalimumab, infliximab)를 대체약제로 선정함.
- 신청품과 대체약제간 효과의 차이가 있다고 보기 어려우나, 신청품의 연간총소요비용은<sup>12)</sup> ■■■원으로 대체약제의 가중연간총소요비용인<sup>13)</sup> ■■■원 대비 고가로, 비용 효과적이지 않음.
- 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 ■■■원/바이알임.

## ○ 재정 영향<sup>14)</sup>

### 1) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상환자수를 기준으로<sup>15)</sup> 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은<sup>16)</sup> 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고, rituximab, etanercept, adalimumab,

infliximab 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원 증가될 것으로 예상됨<sup>17)18)</sup>.

## 2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상환자수를 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은<sup>19)</sup> 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고, rituximab, etanercept, adalimumab, infliximab의 대체로 인한 재정증분은 없음.

## ○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국에 등재되어있음.

## Reference

- 1) 다만, 소아 특발성 관절염에서는 신청품의 급여기준(안) 고려시 대체약제가 없음.
- 2) Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed. on-line
- 3) 대한류마티스학회■■■
- 4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. on-line
- 5) Firestein: Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th ed. on-line
- 6) Arthritis & Rheumatism(Arthritis Care & Research) h9(6);jun.2008.:762-784, American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease\_Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis.
- 7) Singh JA et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews, Cochrane Database Syst Rev. 2009Oct7;4:CD007277.
- 8) Singh JA et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview, CMAJ 2009;181(11):787-796
- 9) Genovese MC et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition, N Engl J Med. 2005;353:1114-1123
- 10) Genovese MC et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy, Ann Rheum Dis. 2008;67:547-554
- 11) Ruperto N et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial, Lancet 2008;372:383-391
- 12) 신청품의 약제비 및 투약시 발생하는 수가 포함한 금액임: RA는 여성에 다발하는 질환으로(국내 연구 유병률 남녀비 1:7.3) 여성의 성인표준 체중이 56.8kg이며, 대부분 ■■■용량을 사용하게 될 것이라는 학회의견(대한류마티스학회■■■)을 고려하여 ■■■ 사용하는 것으로 산정.
- 13) 대체약제들의 약제비 및 병용 약제비, 투약시 발생하는 수가 포함한 금액임: 급여기준상 약제별 인정기간 및 투여스케줄이 상이하므로, 신청품의 최대인정기간인 24개월을 공통으로 한 1년 투약횟수를 산정.
  - TNF 길항제는 급여기준상 1차 TNF 길항제에 실패시 2차 이상으로도 사용 가능하며 청구내역에서 이에 대한 각각의 사용내역 확인이 곤란하므로, TNF 길항제 투여 환자 중 ■■■정도가 2차 TNF 길항제를 사용하게 된다는 학회의견(대한류마티스학회■■■)을 고려한 TNF 길항제의 투여 환자수와, RA 상병으로 rituximab을 청구한 환자수를 기준으로 가중함.
- 14) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 15) 신청품 및 대체약제는 투여방법 및 투여 스케줄이 상이하여 약제 투약비용 및 관련 수가들이 각

각 다르게 책정되는 점 등을 고려하여, 제약사 제출 예상환자수에 근거해 재정영향을 분석함.

16) 절대재정소요금액 = 제약사제시 연간환자수(등재후 1~3년차) x 신청품 연간소요비용

17) 재정증감액 = (신청품 연간소요비용 - 대체약제 가중연간소요비용) x 제약사제시 연간환자수(등재후 1~3년차)

18) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.

19) 절대재정소요금액 = 제약사제시 연간환자수(등재후 1~3년차) x 대체약제 가중연간소요비용