

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

Levetiracetam 100mg/ml

(케프라엑 100mg/ml, (주)한국유씨비제약)

제형, 성분·함량 :

- 액제, 1ml 중 levetiracetam 100mg

효능 효과 :

1. 기존 1차 간질치료제 투여로 적절하게 조절이 되지 않는 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작의 치료시 부가요법(4세 이상)
2. 소아 간대성 근경련 간질(Juvenile Myoclonic Epilepsy)환자의 근간대성 발작의 치료시 부가요법(12세 이상)

약제 급여 평가 위원회 심의 일

2007년 제9차 약제급여평가위원회 : 2007년 9월 21일

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2007년 9월 10일

※ 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
 - 동일 성분의 정제가 기등재 되어 있으나, 질병의 특수성 등을 고려시 액제가 필요할 것으로 평가되고, 기존의 부분 간질 및 근 간대성 발작에 사용될 수 있는 액제 대응 약제를 비교 대상으로 검토할 때 비용 최소화 분석이 타당하며, 그 결과 신청품의 소요 비용이 저렴하므로 급여로 평가됨.
- 급여기준
 - 허가사항 범위 내에서 환자의 증상 등에 따라 필요·적절하게 투여시 요양급여를 인정함.

나. 평가 내용

- 진료상 필수 여부
 - 비교 가능 약제인 topiramate, oxcarbazepine, lamotrigine 등 다수의 성분이 등재되어 있으므로 대체 가능성을 고려시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당되지 않음.
- 임상적 유용성
 - 교과서¹⁾ 및 가이드라인²⁾에 의하면 levetiracetam은 소아 및 성인의 재발성 부분 간질 환자의 2차 약제로 권장되고 있음.
 - 학회에서는, topiramate, lamotrigine, zonisamide에서 나타나는 인지기능저하와 관련된 CNS 이상반응이 신청품에서 적은 점을 고려하여, 재발성 부분간질 소아환자에게 신청품이 필요하다는 의견을 제시함
 - 문헌 검토결과, 신청품의 액제와 정제의 동일 용량은 생물학적으로 동등함³⁾.
 - 위약대비 levetiracetam의 효과는 통계적으로 유의미하게 향상되었고⁴⁾, 치료 중단을 및 이상반응율은 위약과 유사한 정도로 나타나 내약성이 입증됨.
 - 간접 비교 문헌 (SR)⁵⁾에서 재발성 부분 간질 환자를 대상으로 levetiracetam은 topiramate 및 oxcarbazepine과 유사한 효능을 보이고, lamotrigine 및 gabapentin에 비해 통계적으로 유의한 효능을 보였으며, 내약성은 위약대비 유사하였음.
 - 따라서, 비교 대상 약제로는 부분 간질 및 간대성 간질에 부가요법이 가능한 약제 중 액제 대응으로 투여가 가능한 제형이 있는 성분 중 청구량을 고려시 topiramate (스프링클 캡셀)로 선정할 수 있음.
- 비용 효과성
 - 신청품은 문헌⁵⁾에서 비교 약제인 topiramate와의 간접 비교 결과 유사한 효과를 보

여 비용 최소화 관점에서 분석하는 것이 타당하며, 그 결과 신청품의 치료기간당(■)⁶) 소요비용은 성인에서 ■원(DDD⁷)기준), 소아에서 약 ■원(허가용량 중간값 기준)으로 비교 약제인 topiramate의 성인에서 ■원(DDD기준), 소아에서 약 ■원보다 저가임.

○ 재정 영향

- 신청품의 총 대상 환자⁸)에 대하여 신청품으로 인한 예측 연간 소요비용(절대값)이 1년차(시장점유율:■%)⁹)에 약 ■원에서 5년차(시장점유율:■%)에 약 ■억원으로 예상됨.
- 비교대상 약제인 topiramate를 대체할 경우, 1년차에 약 ■원에서 5년차에 약 ■원의 재정이 절감될 것으로 예상됨.
- 다만, 기등재 성분인 oxcarbazepine(액제)은 2007년 등재되어 현재 청구량이 거의 없고, JME 환자에서 사용을 피해야 하는 점²)을 고려하여 비교약제에서 제외되었으나, 부분 간질 환자에서 신청품이 기등재 성분인 oxcarbazepine을 대체하는 경우에는 치료기간당 소요비용(■원, DDD기준)이 신청품(■원, DDD기준)에 비하여 저가이므로, 재정이 추가 소요될 가능성은 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 미국, 프랑스, 독일, 스위스, 이태리, 영국 등에 허가되어있으며, 미국의 Aetna에는 급여목록에 포함되어있음.

Reference

- 1) · Harrison's internal medicine(16th)
 - Pharmacotherapy(6th)
 - Principles of Neurology (8th)
- 2) · American Academy of Neurology and American Epilepsy Society, 2004
 - National Institute for Clinical Excellence, October, 2004
- 3) Rene Coupez et al. Levetiracetam : Relative Bioavailability and Bioequivalence of a 10% Oral Soution (750mg) and 750mg tablet.. *J Clin Pharmacol* 2003;43:1370-1376
- 4) T.A. Glauser et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology*. 2006 Jun 13;66(11):1654-60. Epub 2006 Apr 26.
- 5) · Christian Otoul et al. Meta-Analysis and Indirect Comparisons of Levetiracetam with other second-generation antiepileptic drugs in Partial Epilepsy. *Clinical Neuropharmacology*. 2005;28:72-78
 - Chaisewikul R et al. Levetiracetam add-on drug-resistant localization related (partial) epilepsy (review). *The Cochrance Collaboration*. 22 Jun 2001 (issue 1) : recent

amendment 12 April. 2006

- A.G. Marson et al. Levetiracetam, oxcarbazepine, remacemide and zonisamide for drug resistant localization-related epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Res.* 2001 Sep;46(3):259-70.

6) ██████████

- Krakow K et al. Long-term continuation of levetiracetam in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 2001;56:1772-1774

7) <http://www.whocc.no/atcddd>

8) 2006년 해당 상병(G40)으로 청구된 소아 환자수 (4-12세미만, 21,080명) 및 액제 투여가 어려운 성인환자는 기 등재된 간질 치료에 쓰이는 모든 액제 대용 제제에 대한 성인 청구 환자수 (2006년, G40상병, 12세이상, 9,205명)를 기준으로 역학 자료를 이용하여 대상 환자수를 추정하였고, 건강 보험 통계연보에 따르면(2003~2005년) 간질(G40)상병의 총 진료실인원은 크게 증가되지 않을 것으로 추정함.

- 부분간질 환자 비율 (간질 인구의 72%)
 - Le Lorier J et al. Levetiracetam: an innovate and cost-effective add-on drug for refractory partial epilepsy. *Expert Rev. Pharmacoeconomics outcomes. Res* 4(2), 143-151 (2004)
- JME (간질인구의 5-10%, 중간값 7.5%)
 - Alberto Verrotti et al. The treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 6(6), 847-854 (2006)
- 부가요법 대상환자 (30-39%, 중간값 34.5%)
 - 30% : Cockerell OC et al. Remission of epilepsy : results from the national general practice study of epilepsy. *Lancet* 1995;346:140-4
 - 39% : Patrick Kwan et al. Early Identification of Refractory Epilepsy. *NEJM* 2000, 342:314-9

9) 제약사 제출자료에 의함 (전체 시장에서 신청품의 예상 점유율이 비교 약제인 topiramate 시장에서 대체되는 것으로 가정하여 1년차 ██████%, 2년차 ██████%, 3년차 ██████%, 4년차 ██████%, 5년차 ██████%으로 추정)