

## 약제 요양급여의 적정성 평가 결과

edaravone 30mg

(라디컷주30mg, 미쓰비시다나베파마코리아주식회사)

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1앰플 중 edaravone 30mg

☐ **효능 효과:**

- 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)에 의한 기능장애의 진행을 늦추어 준다

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

**2018년 제13차 약제급여평가위원회: 2018년 11월 1일**

**2019년 제3차 약제급여평가위원회: 2019년 3월 21일 [재평가]**

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2017년 12월 20일

※ 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 “근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)에 의한 기능장애의 진행을 늦추어 준다”에 허가받은 약제로, 신청약(triluzole)은 위약(triluzole) 대비 ALSFRS-R(신체적 기능 평가 척도) 점수 개선 등 임상적 필요성이 인정되나, 소요비용이 고가임.
- 다만, 신청품은 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 희귀질환 치료제로, 제약사 제시 위험분담안 및 건강보험 보장성 강화 정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려 시 급여의 적정성이 있음.

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)에 의한 기능장애의 진행을 늦추어 준다”에 허가 받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가 및 급여되는 riluzole이 신청품의 대체 가능한 치료법(약제포함)으로 사용될 수 있는 점 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 ‘근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)에 의한 기능장애의 진행을 늦추어 준다’에 사용되는 주사제임.
  - 신청품은 정확한 작용기전은 알려져 있지 않지만, 산화스트레스(체내 활성산소가 많아져 생체 산화 균형이 무너진 상태)를 줄여주는 free radical scavenger로서, 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)의 병태에서 증가하는 free radical의 발생을 억제하고 운동뉴런의 산화를 방지함으로써 질환 초기 단계에서 질병 진행을 늦추어 줌.
- 신청품은 교과서<sup>1)2)3)</sup>에서 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS) 초기 단계의 환자에게 투여시 질환 진행을 늦추어 주는 약제로 언급되고 있으며, 임상진료지침<sup>4)5)</sup>에서는 신청품에 대한 별도의 언급이 없음.
- [Abe Koji, et al. 2017]<sup>6)</sup> 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS) 성인 환자(n=69)<sup>7)</sup>를 대상으로 전향적, 다기관, 위약대조, 이중맹검 평행군 임상시험을 수행한 결과, 1차 평가지표인 기저 대비 6주기 투여 종료 2주 후 ALSFRS-R<sup>8)</sup> 점수변화는 신청품군에서  $-5.01 \pm 0.64$ , 위약군에서  $-7.50 \pm 0.66$ 로 통계적으로 유의한 차이를 나타냄(least square mean difference 2.49; 95% CI 0.99-3.98; p=0.0013).
  - 2차 평가지표인 total Modified Norris scale<sup>9)</sup>은 위약군 대비 신청품군에서 통계적으로 유의한 개선을 보임(least square mean difference 4.89; SE 2.35; p=0.0393). 6주 기째 %FVC, Modified Norris scale(limb or bulbar), 악력, pinch력, ALS 중증도 분류에서는 두 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었음. 신청품군에서는 2명의 환자가 6주기 동안 사망 또는 질환의 특정상태<sup>10)</sup>까지 도달하였는데, 한 명은 기관절개술, 또 한 명은 실용회화의 상실이었음. 위약군에서는 6명(3명은 실용회화 상실, 2명은 독립 보행불능, 한명은 경관 영양공급)이었으며, 두 군 간 통계적 유의성은 없었음(log-rank test p=0.13; wilcoxon test p=0.14).
  - 안전성 평가 결과, 신청품군과 위약군 간 통계적인 차이를 보이지 않음. 적어도 1개

이상의 부작용을 보인 환자비율은 신청품군 84%(58명), 위약군 84%(57명)이었음.  
임상시험 기간(24주) 내에 사망한 사례는 없었음.

- 관련학회<sup>11)</sup>에 따르면, 신청품은 항산화 효과 및 free radical scavenger로서 알려져 있으며, 그 작용기전은 근위축성 측삭경화증 병인의 일부를 차지하는 것으로서 질환의 진행경과를 완화할 수 있는 이론적 근거는 되지만, 근본적인 치료를 하는 약제는 아님. 그러나 퇴행성질환에서의 완치를 개발할 수 있는 단계는 아직 아닌 바, 제한적인 효과를 입증하는 자료만으로도 약물의 가치는 충분히 인정됨.

#### ○ 비용 효과성

- 신청품의 식약처 허가사항, 국내·외 교과서 및 임상진료지침, 급여기준, 학회의견 등을 모두 고려시, riluzole이 해당 적응증의 현행치료법으로서 신청품과 대체 가능할 것으로 판단함.
- 신청품의 연간 소요비용은 표시가 기준 [REDACTED] 원, 실제가 기준 [REDACTED] 원으로 대체 약제의 연간 소요비용인 [REDACTED] 원 대비 고가임.
- 신청품은 위약( $\pm$ riluzole) 대조<sup>12)</sup> 임상시험에서 일차 평가지표인 ALSFRS-R<sup>13)</sup> 점수의 유의한 개선을 보였으며, 대체요법(riluzole) 대비 소요비용이 고가이므로 경제성 평가 대상에 해당함.
  - “근위축성 측삭경화증 환자”를 대상으로 수행한 신청품( $\pm$ riluzole)의 비교약제(위약  $\pm$ riluzole)대비 비용-효용 분석을 검토한 결과<sup>14)</sup>, 기본분석 ICER는 표시가 기준 [REDACTED] 원/QALY, 실제가 기준 [REDACTED] 원/QALY임.
  - 신청품의 위험분담 적용대상 여부 및 위험분담 적용유형의 적절성 검토 결과, 신청품과 치료적 위치가 동등한 제품이 없으며 희귀질환 치료제로서 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 약제이므로 위험분담 적용대상이고, 제약사가 제시한 환급형<sup>15)</sup> 형태의 위험분담안은 수용 가능한 것으로 검토됨.

#### ○ 재정영향<sup>16)</sup>

- 제약사 제시 예상 사용량<sup>17)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>18)</sup>은 표시가 기준 1차년도 약 [REDACTED] 원, 3차년도 약 [REDACTED] 원, 실제가 기준 1차년도 약 [REDACTED] 원, 3차년도 약 [REDACTED] 원이 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여횟수, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본 약가집에 수재되어 있음.

## Reference

- 1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Chapter 429: Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases
- 2) Clinical neurology, 10e. 2018. Chapter 9: Motor Disorders
- 3) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e, 2018. Chapter 18: Treatment of Central Nervous System Degenerative Disorders
- 4) EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. European Journal of Neurology 2012, 19: 360-375.
- 5) Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies(an evidence-based review). R.G. Miller, et al. Neurology, 2009;73:1218-1226.
- 6) ABE, Koji, et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology, 2017, 16.7: 505-512.
- 7) El Escorial 개정 AirLie House 진단 기준에 'definite (ALS 확실)', 'probable (ALS 가능성 높음)' 중 어느 하나에 해당하는 환자, ALS 중증도 분류(일본 ALS 중증도분류)에서 중증도가 1도 또는 2도인 환자, FVC 80% 이상인 환자, ALSFRS-R 의 12개 항목 모두에서 2점 이상을 받은 환자, 서면 동의 취득 당시에 ALS가 발병한 지 2년 이내인 환자, 전(前)관찰기(12주)동안 ALSFRS-R 점수변화량이 -1~-4점인 환자.
- 8) Revised ALS Funcional Rating Scale(ALS 기능평가척도): 일상생활 수행에 필요한 신체적 기능을 평가할 수 있는 척도로서 12항목(말하기, 침흘리기, 삼키기, 쓰기, 식사하기, 옷입기와 위생, 누운자세에서 몸돌리기와 침대모포정리하기, 걷기, 계단오르기, 호흡곤란, 좌위호흡, 호흡부전)으로 구성되어 있음. 항목당 0-4점으로 구성되어 있으며 점수가 높을수록 기능이 좋은 것을 의미함.
- 9) Modified Norris Scale은 기존의 Norris scale의 항목을 Limb Norris Scale과 Norris Bulbar Scale 2 부분으로 구분하고, 일부 항목을 보다 구분하기 위해 쉽게 수정한 것임. Limb Norris Scale은 사지 기능을 평가하기 위한 총 21개의 항목으로 구성되어 있으며, Norris Bulbar Scale은 구근 기능을 평가하기 위한 13개의 항목으로 구성되어 있음. 각 항목은 0점(정상)~3점의 점수 배점으로 이루어져 평가되므로 가장높은 점수는 각각 63점과 39점이 됨.
- 10) 독립 보행 불능, 상지 기능 장애, 기관 절개, 인공호흡기 장착, 경관 영양 공급, 실용 회화의 상실.
- 11) 대한신경과학회( ) ( ), 대한신경근육질환학회( ) ( )
- 12) 신청품의 비교대상으로 현행 치료법인 riluzole이 사용 가능하나, 해당 임상시험에서 riluzole 병용 비율이 신청품군과 위약군 모두 90% 이상이었던 점, 실제 임상현실에서도 riluzole 대체보다는 병용요법으로 사용될 가능성이 높은 점, 신청품이 단독으로 사용되는 경우는 주로 riluzole을 투여할 수 없는 경우로 예상된다는 임상전문가 의견을 고려시, 비교대상을 위약( $\pm$ riluzole)으로 선정함.
- 13) Revised ALS Funcional Rating Scale(ALS 기능평가척도): 일상생활 수행에 필요한 신체적 기능을 평가할 수 있는 척도로서 12항목(말하기, 침흘리기, 삼키기, 쓰기, 식사하기, 옷입기와 위생, 누운자세에서 몸돌리기와 침대모포정리하기, 걷기, 계단오르기, 호흡곤란, 좌위호흡, 호흡부전)으로 구성되어 있음. 항목당 0-4점으로 구성되어 있으며 점수가 높을수록 기능이 좋은 것을 의미함.
- 14) 2018년 제9차 약제급여평가위원회 경제성평가소위원회 결과 보고( ) 및 경제성평가 자문 결과 보고( )에 따라, 기본분석으로써 건강상태 전이확률 산출을 위한 효과 추정에서 이차식을 적용한 ICER는 원/QALY임. 또한 민감도 분석으로써 건강상태 전이확률 산출을 위한 효과 추정에서 일차식을 적용한 ICER 원/QALY를 함께 제시함. (※실제가 기준)

○ 라디컷주30mg(미쓰비시다나베파마코리아(주))

- 건강상태 이동 전이확률 산출을 위한 비교군의 ALSFRS-R 점수 추정

- 비교군에서 7주기 이후 ALSFRS-R 점수 추정 관련, Likelihood Ratio Test 결과 일차항만을 고려한 일차식 모형 대비 이차항을 추가한 모형이 통계적으로 유의한 차이가 있게 나타났으므로, 일차식을 적용한 추정 결과를 기본 분석으로 제시함.
- 다만, 관찰기간 이후 두 군간 효과 차이나 비교군의 점수변화 예측에 대한 불확실성이 여전히 큰 상황이므로, 기본 분석 외에도 일차식을 적용한 추정 결과를 민감도 분석으로 함께 제시함.

15) 제약사 제시 위험분담안(환급형): 환급률           

16) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

17) 제약사 제출 예상 사용량(1차년도:           앰플, 2차년도:           앰플, 3차년도:           앰플)

18) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가