

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

mometasone furoate, olopatadine 18mL, 31mL
(리알트리스나잘스프레이액 18mL, 31mL, (주)유한양행)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1mL 중 올로파타딘 6mg, 모메타손 푸로에이트 0.25mg

☐ **효능 효과 :**

- 성인 및 12세 이상 청소년: 계절 알레르기비염 증상의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2022년 제1차 약제급여평가위원회: 2022년 1월 13일

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2021년 2월 19일, 2021년 10월 15일

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

가. 평가 결과

☐ 최종 결과

- 제약사가 ■■■■■이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음

☐ 2022년 제1차 약제급여평가위원회 평가결과

- 신청품은 “성인 및 12세 이상 청소년의 계절 알레르기비염 증상의 치료”에 허가된 약제로, 대체약제 대비 효과가 유사하나 투약비용이 고가로 이에 상응하는 비용 효과성이 불분명하여 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(■■■■원/18mL, ■■■■원/31mL) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(■■■■원/18mL, ■■■■원/31mL)이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “계절 알레르기 비염”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 mometasone furoate/azelastine hydrochloride, fluticasone propionate/azelastine hydrochloride 등이 급여되고 있는 점 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가 기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 12세 이상 청소년 및 성인에서 “계절 알레르기비염 증상의 치료”로 허가받은 비강분무 스프레이제로, H1 수용체에 histamine과 경쟁적으로 작용하는 2세대 항히스타민제와 항염증 작용을 하는 코르티코스테로이드의 복합제임
- 교과서¹⁾²⁾에서는 계절성 알레르기비염 환자의 치료로 비강내 스테로이드(INCS), 비강내 항히스타민제(INAH) 등을 소개하고 있고, 가이드라인³⁾⁴⁾에 따르면 12세 이상의 중등도/중증 지속성 계절성알레르기비염환자(VAS $\geq$ 5/10)의 코증상을 완화시키기 위해 INCS⁵⁾와 INAH⁶⁾의 병용투여를 추천하고 있음
- **[활성약 대조 3상 시험]⁷⁾**계절성 알레르기 비염환자(n=278)를 대상으로 러시아 6개 도시의 9개 기관에서 신청품군, 대조군(azelastine/mometasone)으로 무작위 배정, 공개 임상 3상 연구를 수행한 결과,
 - 1차 평가지표로 baseline 대비 14일간의 치료기간 동안 신청품군과 대조군의 총 비증상 반영점수(rTNSS)⁸⁾ 평균 변화의 차이는 0.3815(90% CI -0.6979; 0.06509, p=0.0476)로 대조군 대비 비열등성 입증에 통계적으로 유의한 결과를 보임
 - 2차 평가지표인 baseline 대비 14일간의 치료기간 동안 총 비증상 즉각점수(iTNSS)⁹⁾ 평균 변화는 LOCF ANCOVA분석 결과, 신청품과 대조군의 차이는 0.3687(95% CI -0.7213; - 0.01615, p=0.0405)로 유의한 감소 결과를 보였지만, MMRM 분석 결과 0.3599(95% CI -0.7298; 0.009966, p=0.0565)로 통계적으로 유의하지 않은 결과도 포함함
 - 안전성 평가결과, 신청품군 44명(31.88%), 대조군 47명(33.57%)에서 이상반응이 보고되었으며 대부분 경증에서 중등도로 나타남
- **[위약 및 활성약 대조 2상 시험]¹⁰⁾**계절성알레르기비염 18~65세 성인환자(n=180)를 대상으로 1일 1회 및 1일 2회 투여별 신청품군, olopatadine투여군, azelastine+fluticasone 복합제(AzeFlu)군과 위약군으로 이중맹검, 무작위배정으로 2상 임상시험 한 결과,
 - 1차 평가지표로 총 비증상 즉각점수(iTNSS)의 평균 변화는 1일 1회 및 1일 2회 신청품

군이 위약 대비 차이가 각각 -3.60(95% CI-4.89 to -2.30, $p<0.0001$)과 -3.05(95% CI-4.35 to -1.76, $p<0.0001$)로 모두 개선을 보임

- 2차 평가지표로 1일 1회 및 1일 2회 신청품군이 olopatadine군 대비 총 비증상 즉각점수(iTNSS)의 평균 변화는 모두 개선을 보였고($p<0.001$, $p<0.0001$), Azeflu군과 비교해서는 통계적으로 유의하지 않은 결과를 포함함($p=0.44$, $p=0.12$)
- 안전성 평가 결과 이상반응은 신청품군과 대조군에서 유사하였으며 대부분 경증에서 중등도로 나타났고 가장 많이 나타난 이상반응은 두통과 미각장애임
- 관련 학회¹¹⁾¹²⁾에서는 신청품은 기존의 등재약품과 동일하게 비강분무스테로이드와 2세대 항히스타민제라는 동일 범주의 성분을 포함하고 있으므로 기등재 되어 있는 유사 복합제들에게 적용된 보험급여의 기준을 동일하게 적용하는 것이 타당하다는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- 국내 허가사항, 교과서, 임상진료지침, 학회의견 등을 참고하여, 동일 적응증에 허가받은 비강분무 복합제인 mometasone furoate/azelastine hydrochloride, fluticasone propionate/azelastine hydrochloride을 대체약제로 선정함.
- 신청품의 1일 투약비용은 ■■■원으로 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 ■■■원 대비 고가임.
- 대체약제 가중평균가로 환산한 신청품의 단위비용은 (18mL) ■■■원, (31mL) ■■■원임.
- 신청품의 약가협상생략기준금액¹³⁾은 (18mL) ■■■원, (31mL) ■■■원임.

○ 재정 영향

- 신청약가 기준
 - 제약사 제출 예상사용량¹⁴⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은¹⁵⁾ 1차년도 약 ■■■억원, 3차년도 약 ■■■억원이고, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원이 증가될 것으로 예상됨.¹⁶⁾
- 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준
 - 제약사 제출 예상사용량¹⁷⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁸⁾은 1차년도에 약 ■■■억 원, 3차년도에 약 ■■■억 원이 되며, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음
- ※ 신청품의 대상 환자 수 및 투여기간, 투여용량, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 1개국(영국)¹⁹⁾의 약가집에 수재되어 있음.

References

- 1) Goldman-Cecil Medicine, 398, 2548-2556.e2,2020. Approach to the Patient with Nose, Sinus, and Ear Disorders TREATMENT
- 2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e Allergic Rhinitis
- 3) AAAAI/ACAAI Joint Task Force Practice Parameters 2020
- 4) Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence
- 5) Intranasal corticosteroid(INCS) 비강분무 스테로이드제
- 6) Intranasal antihistamine(INAH) 비강분무 항히스타민제
- 7) Nenasheva N.M. et al. Efficacy and safety of the combination medication GSP 301 NS in patients with seasonal allergic rhinitis: a Russian multicenter randomized open-label clinical trial Nenasheva N.M, _Practical Allergology. 2021 No.1. P.66 - 77
- 8) rTNSS(총 비증상 반영점수, reflective Total Nasal Symptom Score) : 지난 12시간동안의 콧물, 코막힘, 코가려움, 재채기 등 4개의 코관련 증상의 합(최대 12점)

종류 \ score	3	2	1	0
Sneezing (하루평균 재채기횟수)	11회 이상	6-10회	1-5회	0회
Rhinorrhea (하루평균 코푸는 횟수)	11회 이상	6-10회	1-5회	0회
Obstruction (코막힘과 구강호흡의 정도)	코막힘이 아주 심하고 하루 중 구강호흡이 많다	코막힘이 심하고 간혹 구강호흡이 있다	코는 막히나 구강호흡은 없다	없다
Itching (생활에 불편한 정도)	너무 심해서 하루 종일 코를 만져야 한다	1과 3의 중간	별로 불편하지 않다	없다

- 9) iTNSS(총 비증상 즉각점수, instantaneous Total Nasal Symptom Score) : 다음 투약 직전의 콧물, 코막힘, 코가려움, 재채기 등 4개의 코관련 증상의 합(최대 12점)
- 10) Piyush Patel, MD et al. Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study. American College of Allergy, Asthma & Immunology 2018 1081-1206
- 11) 대한천식알레르기학회()
- 12) 대한이비인후과학회().)
- 13)
- 14) 제약사 제출 예상 사용량

총 예상사용량 (개)	1차년도	2차년도	3차년도
18mL			
31mL			

- 15) 제약사 제출 예상사용량 × 신청약가
- 16) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.
재정증감액 = (신청약가 - 대체약제의 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량
- 17) 제약사 제출 예상 사용량

총 예상사용량 (개)	1차년도	2차년도	3차년도
18mL			
31mL			

- 18) 제약사 제출 예상 사용량 × 대체약제 가중평균가
- 19) 영국에 등재된 함량은 240dose임