

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

taltirelin hydrate 5mg

(씨트렐린구강붕해정5밀리그램, (주)씨트리)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 taltirelin hydrate 5mg

☐ **효능 효과 :**

- 척수 소뇌 변성증에 의한 운동 실조의 개선

이 약은 운동실조를 보이는 다른 유사질환이 있으므로 병력 청취 및 전신의 물리적 소견에 따라 전문의의 정확한 진단 후에 투여한다.

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2018년 제2차 약제급여평가위원회 : 2018년 1월 25일

- 급여기준소위원회 심의일: 2017년 10월 25일

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

가. 평가 결과

□ 비급여

- 신청품은 “척수 소뇌 변성증에 의한 운동 실조의 개선”에 허가받은 약제로 임상적 유용성을 입증하는 근거가 부족하고, 소요비용이 대체약제보다 고가로 비용 효과적이지 않으므로 비급여함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “척수 소뇌 변성증에 의한 운동 실조의 개선”에 허가받은 약제로, 대체가능성 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “척수 소뇌 변성증에 의한 운동 실조의 개선”에 허가받은 갑상선자극호르몬 방출호르몬(thyrotropin-releasing hormone, TRH) 유사체로, 1일 2회 투여하는 경구제제임. TRH는 갑상선 자극 호르몬의 방출 작용 이외에도 운동 활성화 등의 중추신경계 작용을 나타낼 수 있음¹⁾. 랫트를 대상으로 한 시험에서 신청품은 세포 외 아세틸콜린 농도를 높이고 해마의 콜린 농도를 낮추었는데, 이러한 효과가 TRH와 비교시 유의하게 강하고 지속적으로 나타남²⁾.
- 교과서, 임상진료지침상 소뇌성 운동 실조의 표준 치료법은 없으며 입증된 치료약제는 매우 제한적임³⁾⁴⁾. 대부분의 치료는 보조적, 대증적으로⁵⁾⁶⁾, 소규모 임상시험 결과를 근거로 실조증상 감소, 보행장애 개선 등에 riluzole, varenicline, amantadine을 추천하고 있음⁷⁾.
 - 교과서상 TRH에 관한 내용으로 일본의 임상시험이 소개되었으나, 효과가 크지 않고 재현성이 떨어진다고 언급됨⁸⁾.
 - 가이드라인상 TRH는 일관적이지 않거나 미완의 자료로, 일상적으로 투여하지 않을 것을 권고하는 약제에 포함됨⁹⁾.
- 자력으로 보행, 기립이 가능한 경증 내지 중증 척수소뇌변성증 환자(n=427)를 신청품군(n=213)과 위약군(n=214)으로 무작위배정, 이중맹검한 위약대조 시험 결과¹⁰⁾,
 - 28주 후 전반 개선도¹¹⁾ 평가 결과, 신청품군의 전반 개선도는 위약군에 비해 유의하게 높았으나, 누적 악화를 곡선으로 비교시 유의한 차이가 나타나지 않았음.
 - ✓ 7단계 평가 순서로 본 신청품의 전반 개선도는 위약군에 비해 유의하게 높은 것으로 나타남(p<0.001, wilcoxon 순위합검정). 개선률¹²⁾은 신청품군이 24.2%, 위약군이 8.9%로 나타났으며(p-value not shown), 악화율¹³⁾은 신청품군이 27.1%, 위약군이 42.3%로 나타남(p-value not shown).

- ✓ 경증 악화 이하를 증상 진행으로 본 누적악화율 곡선으로 비교시, 두 군간의 차이는 유의하지 않았음($p=0.078$, log rank test).
- 28주 후 운동실조증후 전반개선도¹⁴⁾는 신청품군이 위약군에 비해 유의하게 높았으나, 누적악화율 곡선으로 비교시 유의한 차이가 나타나지 않았음.
- ✓ 7단계 평가 순서로 본 신청품군의 운동실조증후 전반 개선도는 위약군에 비해 유의하게 높은 것으로 나타남($p=0.004$, wilcoxon 순위합검정),
- ✓ 경증 악화 이하를 증상 진행으로 본 누적악화율 곡선의 비교에서는 유의한 차이가 나타나지 않았음($p=0.208$, log rank test)
- 28주 후 일상동작 전반개선도는 7단계 평가 순서로 본 비교에서 신청품군과 위약군간에 유의한 차이가 나타나지 않았음($p=0.247$, wilcoxon 순위합검정).
- 52주 후 전반개선도는 7단계 평가 순서로 본 비교에서 신청품군과 위약군간에 유의한 차이가 나타나지 않았음($p=0.134$, wilcoxon 순위합검정).
- 관련 학회에서는 척수소뇌변성증 진단시 뚜렷한 치료 방법이 없으므로 진단된 모든 환자가 신청품의 적용대상이 될 수 있다는 의견과¹⁵⁾, 보험 급여는 추가 임상시험 등의 객관적이고 과학적인 평가가 이루어진 후 판단하는 것이 윤리적, 의학적으로 적절하다는 의견을 제시함¹⁶⁾.
- 신청품의 임상시험은 중증도를 객관적인 척도로 평가하지 않았고 주관적 증상 호전을 보고하였음.

○ 비용 효과성

- 신청품의 식약처 허가사항, 교과서 및 가이드라인, 학회의견 등을 고려하여 프로티렐린을 대체약제로 선정함.
- 1일 소요비용은 신청품 ■■■■■ 원, 대체약제 ■■■■■ 원임¹⁷⁾.

○ 재정 영향¹⁸⁾

1) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수¹⁹⁾는 약 ■■■■■ 명으로 분석되었고, 제약사 제출 예상사용량²⁰⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²¹⁾은 1차년도 약 ■■■■■ 원, 3차년도 약 ■■■■■ 원으로 예상됨²²⁾.

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준

- 제약사 제출 예상사용량²³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 ■■■■■ 원, 3차년도 약 ■■■■■ 억원으로 예상됨.

○ 제 외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 일본의 약가집에 수재되어 있음

Reference

- 1) Horita A, Carino MA and Lai H: Pharmacology of thyrotropin-releasing hormone. Annu Rev Pharmacol Toxicol 26, 311-332 (1986)
- 2) Kinoshita et al, Effect of TA-0910, a Novel Thyrotropin-Releasing Hormone Analog, on In Vivo Acetylcholine Release and Turnover in Rat Brain, Jpn J. Pharmacol. 71, 139-145(1996)
- 3) Goldman-cecil Medicine. 25th ed. 2016.
- 4) Harrison's Principles of Internal Medicine. 29th ed. 2015.
- 5) Principles and Practice of Movement Disorders. 2e . 2011.
- 6) Management of the ataxias towards best clinical practice, Ataxia UK, 3rd ed. 2016.
- 7) EFNS/ENS(European Federation of Neurological Societies/European Neurological Society) Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. 2014.
- 8) Principles and Practice of Movement Disorder 2e, 2011
- 9) EFNS/ENS(European Federation of Neurological Societies/European Neurological Society) Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. 2014.
- 10) Ichiro Kanazawa et al. Clinical Evaluation of Taltirelin Hydrate(TA-0910) in Patients with Spinocerebellar Degeneration -A Multi-center Double-blind Comparative Study with Placebo-. 臨床医藥(Journal of Clinical Therapeutics & Medicines) 1997;13(16):4169-4224.
- 11) 전반개선도: 운동실조증후 전반적 개선도를 중심으로 일상동작 전반적 개선도를 더하여 다음의 8 단계로 평가함. 1: 현저히 개선, 2: 중등증 개선, 3: 경증 개선, 4: 불변 (병증의 진행 없음), 5: 경증 악화, 6: 중등증 악화, 7: 현저히 악화, 8: 판정불능
- 12) 경증 개선 이상으로 평가된 환자의 비율
- 13) 경증 악화 이하로 평가된 환자수 비율
- 14) 증상전반적개선도: 운동실조증후, 일상동작의 전반적증중도를 투여 전과 각각 비교하여, 다음의 8 단계로 평가함. 1: 현저히 개선, 2: 중등증 개선, 3: 경증 개선, 4: 불변(병증의 진행 없음), 5: 경증 악화, 6: 중등증 악화, 7: 현저히 악화 X: 시험기간 통틀어 증상 없음.

개선도 판정	운동실조증후 전반적 개선도 평가기준		일상동작 전반적 개선도 평가기준
	전반적 증중도 ^{주1} 단계의 변화	소항목 증중도 단계의 변화	전반적 증중도 ^{주1} 단계의 변화
현저히 개선	2~3단계 이상 개선	적어도 소항목 1가지 이상으로 3단계 이상의 개선이 있는 경우	3단계 이상 개선
중등증 개선	1~2단계 이상 개선	적어도 소항목 1가지 이상으로 2단계 이상의 개선이 있는 경우	2단계 개선
경도 개선	0~1단계 이상 개선	적어도 소항목 1가지 이상으로 1단계 이상의 개선이 있는 경우	1단계 개선
불변	변화 없음	소항목이 다소 변화가 보였지만 종합적으로는 불변인 경우	변화 없음
경증 악화	0~1단계 이상 악화	적어도 소항목 1가지 이상으로 1단계 이상의 악화가 있는 경우	1단계 악화
중등증 악화	1~2단계 이상 악화	적어도 소항목 1가지 이상으로 2단계 이상의 악화가 있는 경우	2단계 악화
현저히 악화	2~3단계 이상 악화	적어도 소항목 1가지 이상으로 3단계 이상의 악화가 있는 경우	3단계 이상 악화

주1. 증상전반적(운동실조증 후 전반적, 일상동작 전반적) 증중도

: 운동실조증후의 각 증상별(보행 장애, 서자장애, 타점시험, 지미시험 등 시행) 전반적 증중도, 일상동작(증상의 정도 기록 용지로 환자 설문조사를 시행하여 평가에 참고)에 대해서는 각 평가 항목의 증중도를 하기의 7단계로 평가함.

0: 증상 없음, 1: 약간증상있음, 2: 경증, 3: 2와 4의 중간, 4: 중등증, 5: 4와 6의 중간, 6: 중증

- 15) 대한평형의학회()
- 16) 대한파킨슨병 및 이상운동질환학회(), 대한신경과학회()
- 17) 약제비만을 비교하였으며, 주사료(피하 또는 근육내 주사(KK010), 정맥 내 일시 주사(KK020)), 진찰료(재진진찰료(AA257, AA256)) 등의 추가시 대체약제의 소요비용은 증가할 수 있음.
- 18) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 19)
- 20) 제약사 제출 예상 사용량 : 1차년도 정, 2차년도 정, 3차년도 정
- 21) 절대재정소요금액=제약사 제시 신청품의 예상 사용량 X 신청약가

- 22) 재정증분 = (치료기간 당 신청품의 소요비용 - 치료기간 당 대체약제 소요비용) × 제약사 제출
신청품 예상사용량
- 23) 제약사 제출 예상 사용량 : 1차년도 ■■■정, 2차년도 ■■■정, 3차년도 ■■■정