Newsletter 2015

NECA H-SIGHT
한국보건의료연구원 신개발 유망의료기술 탐색

신개발유망 뉴스레터
vol. 2 | no. 1

발행인 • 임태환 발행처 • 한국보건의료연구원 신개발 유망의료기술 탐색연구팀 발행일 • 2015년 9월 주소 • (100-705) 서울특별시 중구 퇴계로 173(충무로 3가) 남산스퀘어 7층
Tel • (02) 2174-2700 Fax • (02) 747-4918 E-mail • hsight@neca.re.kr

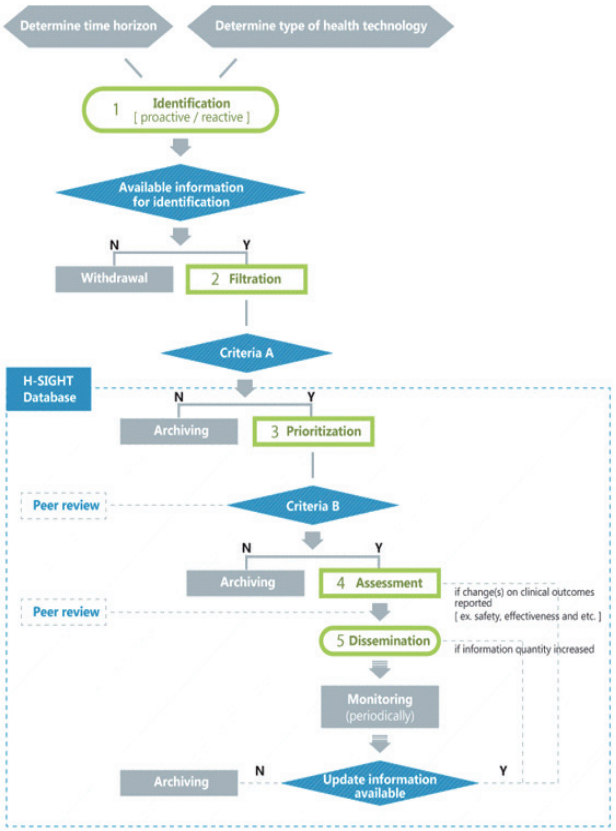
도구(H-SIGHT Toolkit) 개발

보건의료기술에 대한 수평탐색 연구를 체계적으로 수행하기 위해서 신개발유망의료기술탐색연구팀은 미국, 영국, 캐나다 등 선진국의 사례를 조사하였으며, 국내 실정에 맞는 수평탐색도구를 개발하고자 국내외 보건의료관련 전문가를 초청하여 워크숍을 개최하였다. 또한, 수요자의 요구를 사전에 반영하고 맞춤형 정보를 제공하기 위하여 관련 기관을 대상으로 설문조사를 진행하였다.

이를 바탕으로 수차례의 수정 보완 과정을 거쳐 국내 보건의료 환경에 맞는 탐색체계를 구축하고 탐색활동에 필요한 도구(H-SIGHT Toolkit)를 개발하였다. 탐색활동의 대상은 국내 도입 시 파급효과가 클 것으로 예상되는 의약품, 의료기기 및 의료기술 등으로 정의하였으며 부정적 파급효과도 포함하였다.

식별 (Identification)	다양한 탐색정보원을 통한 모니터링, 신의료기술 평가 신청자료, 외부 정보제안을 통한 자료수집
여과 (Filtration)	적절성, 혁신성, 국내 의료시장 도입 가능성을 기준으로 내부 전문가 검토 및 필요시 전문가 자문
우선순위선정 (Prioritization)	Information form 작성 전문가 자문회의를 통해 질병부담, 임상효과, 혁신성, 경제적 효과, 수용 가능성, 사회적 파급력, 근거의 양을 고려하여 우선순위 선정
영향력분석 (Assessment)	미충족 의료수요, 환자 건강상태 개선, 건강형평성 측면, 의료행태의 변화, 환자 및 임상 측면에서의 수용가능성 등을 고려한 분석
확산 (Dissemination)	소식지, 보고서(간략/심층), 뉴스레터 등을 통한 정보 제공

탐색활동은 다양한 정보원을 통해 수집된 자료를 바탕으로 식별, 여과, 우선순위 선정단계를 거쳐 영향력 분석을 수행한 후 확산단계를 통해 수요자들에게 맞춤형 정보를 제공하고 주기적인 모니터링/피드백 과정을 거치도록 구성하였다.



한국보건의료연구원의 신개발 유망의료기술 탐색체계
(출처: 신개발 유망의료기술 탐색활동 시범사업 연구, 2014)

선별된 유망의료기술 소개

■ PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/ Kexin type 9) 저해제

이상지질혈증(dyslipidemia)은 동맥경화증과 대혈관 질환의 발생 기전에 직접적으로 관련되어 있으며, 이는 지질대사장애로서 일반적으로 낮은 고밀도 지단백 콜레스테롤(high-densitylipoproteincholesterol, HDLc), 높은 중성지방 농도와 높은 저밀도 지단백콜레스테롤(low-densitylipoproteincholesterol, LDLc)혈증을 의미한다.

□ 치료기전

PCSK9 저해제는 혈중 저밀도지단백(LDL) 수용체와 결합해 분해를 촉진시킴으로써 간에서 LDL콜레스테롤(LDL-C) 흡수를 차단하는 전구단백질 전환효소(PCSK9)를 억제하는 기전을 가지는 인간 단일클론항체이다.

PCSK9 발현을 억제할 경우, LDLR(LDL receptor)의 양을 증가시켜 간장세포막에 존재하는 LDLR은 혈중 콜레스테롤을 세포 내로 유입시켜 콜레스테롤이 간장에서 대사되어 배설되게 함으로써 혈중 콜레스테롤 농도를 감소시키게 된다. 이 과정에서 PCSK9은 세포막에 존재하는 LDLR의 EGF-A(표피성장인자) 도메인과 결합해 세포 내로 이동한 후 세포 내에서 LDLR이 라이소좀(lysosome)에서 분해될 수 있도록 한다.

PCSK9 저해제의 유용성은 스타틴의 혈중 콜레스테롤 농도 저하효과를 높이는 보조적인 약제의 가능성도 확인되었으며, 스타틴은 LDLR의 양을 감소시키는 PCSK9의 발현을 전사수준(transcriptional level)에서 증가시키는 작용을 하는 것으로 보고되고 있다.

□ 치료방법

Repahta™의 투여용법은 1회 피하주사로 투여하며, 1회 투여 시 140mg/2주 혹은 420mg/4주로 주입한다.

□ PCSK9 저해제의 적응증

원발성 고지혈증인 가족성 고콜레스테롤혈증 환자와 복합형 고지혈증으로 스타틴과 같은 지질대사치료제로 LDL 콜레스테롤 수치가 감소되지 않는 환자에게는 새로운 치료대안이 될 수도 있다.

□ 국외 허가사항

미국의 암젠(Amgen)에서 개발된 'Evolocumab'은 2014년 8월 28일에 미국 FDA 허가신청을 제출하였으며, 2014년 9월 3일에 EU EMA에도 허가신청을 제출하였다.

□ 안전성 및 유효성

중대한 이상반응이 보고된 바는 없으며, 위약군과의 비교연구에서 이상반응 발생율에 차이를 보이지 않았다. PCSK9 저해제의 일반적인 이상반응은 주사부위 이상반응인 통증 및 국소발적(2~9%)을 포함하여 상기도 감염(6~10%), 비인두염 (4~15%), 위장관 합병증인 설사(4%), 오심(4~6%) 등으로 보고되었다.

TESLA 연구에서는 북미, 유럽, 중동, 남아프리카 지역의 17개 의료기관에서 모집된 50명의 동종 접합성 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자를 대상으로 에볼로쿠맙 월 1회 요법의 효과를 입증한 연구로서 연구결과 12주째 에볼로쿠맙 420mg를 월 1회 주입한 경우, LDL-C가 기저시점 대비 30.9%가 감소되었다. GAUSS-2 연구에서는 근육 관련 이상반응으로 스타틴을 복용할 수 없는 환자 307명을 대상으로 에볼로쿠맙 2주 투여군은 56% 감소하였다.

RUTHERFORD-2 연구에서는 호주, 아시아, 유럽, 뉴질랜드, 북미, 남아프리카 등 29개 의료기관에서 모집된 스타틴과 그외 다른 지질저하제로 치료를 받고 있는 이형가족성 고콜레스테롤혈증 환자 329명을 대상으로 주 2회, 월 1회 에볼루쿠맙의 효과를 평가한 연구로서 12주째 위약과 비교해 에볼로쿠맙 140mg, 주 2회의 요법은 기저시점 대비 LDL-C 감소율은 59%였으며, 420mg 월 1회 요법은 61.3%이었다.

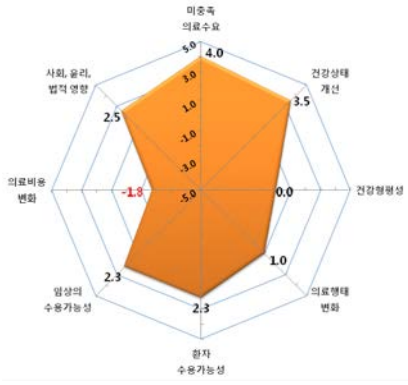
LAPLACE-2 연구에서는 고콜레스테롤혈증과 이상지질혈증(LDL-C≥80)을 동반한 1,896명의 환자를 스타틴 종류와 용량에 따라 무려 24개 그룹으로 구분하여 연구를 수행하였으며, 스타틴 병용요법에 상대적 효과가 있음을 확인하였다.

□ 전문가 자문을 통한 사회적 영향력 평가

국내에서는 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 유병율이 높지는 않지만, 혈중 저밀도지단백 콜레스테롤을 낮추기 위한 기존 치료방법으로 효과가 없는 환자에게는 새로운 임상치료법을 확보하게 되어 미충족 의료수요 측면과 건강상태 개선 측면에서 잠재적 영향력이 클 것이라고 판단하였다.

그러나, 복합 이상지질혈증 또는 스타틴을 비롯한 기존 지질저하제 부작용 등과 같이 적응증의 범위를 넓게 해석하는 것에 대한 임상적 근거생성이 필요하다고 평가하였다. 이상지질혈증에 대한 적응증 기준을 제한하지 않을 경우에는 보험재정에 부담으로 작용할 수도 있고 개발된 약물의 제형이 주사제인 점을 감안할 때, 임상적용의 제한점으로 작용될 수 있다는 의견을 제시하였다.

따라서, 현재까지 보고된 임상연구에서 이상지질혈증과 관계된 임상생화학적 지질지표의 수치감소를 근거로 약물의 효능과 안전성 등의 결과들이 보고되고 있으나, 향후 다기관 장기 추적관찰연구를 기반으로 안전성을 포함한 심장질환 발생 및 사망 등의 장기적인 예후개선 측면의 효과가 명확한지를 평가하여 국내 임상도입과 보험급여 여부 등에 대한 논의가 필요할 수도 있음을 제시하였다.



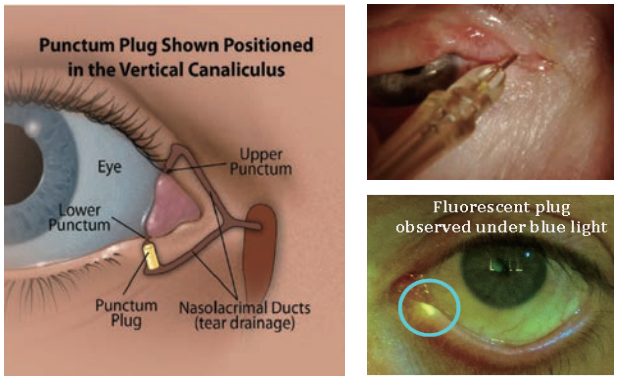
PCSK9 저해제의 잠재적 영향력 분석 결과

■ 약물방출형 누점플러그

□ 대상기술 소개

약물방출형 누점플러그는 현재 이용되고 있는 누점플러그(분류코드: B04250, 3등급)에 약물이 자동적으로 방출될 수 있도록 기능이 추가된 의료기구이다. 해당 의료기술은 안과 수술을 받은 환자에게 염증 및 통증 완화를 목적으로 일정기간 주기적으로 점안액을 투여해야 하는 번거로움을 감소시키고, 약물순응도를 높여 치료 효과를 높이기 위해 개발되었다.

누점플러그는 의료진이 간편하게 비침습적으로 삽입가능하며, 삽입에 소요되는 시간은 수 분 이내로, 시술 전, 후 입원이 필요하지 않으며, 통증이 적고 빠른 회복을 보인다. 약물방출형 누점플러그는 눈물소관(canaliculus) 내에 잔류하며, 치료 방식에 따라 주기적으로 약물을 방출하게 된다. 또한 치료기간이 지나면 제거할 필요 없이 체내 흡수될 수 있다.



누점플러그 삽입 모습

(출처: H-SIGHT-2014-006)

해당 치료는 미국에서 임상시험 승인 후 2상 또는 3상 임상시험단계에 있는데, 현재까지 수행된 연구는 총 18편(2015년 1월 기준)이며 현재 3건의 연구가 진행중인 것으로 나타났다.

□ 안전성 및 유효성 검토

● **덱사메타손(dexamethasone) 방출형 누점플러그**

4개 기관 총 59명의 백내장 수술환자를 대상으로 전향적 무작위 이중맹검 시험에서 연구자들은 수술 후 염증 유무를 파악하기 위해 전방 내 세포 유무와 환자들의 통증 완화 효과를 확인한 결과, 기존의 국소 강하요법과 비교하여 약물 노출의 총 부담을 줄이면서 방출 패턴을 예측하여 14일 동안 스테로이드 치료농도가 유지되었다. 위약군의 43.3%, 중재군의 13.8%에서 각막부종, 눈부심 및 안구결막 충혈과 같은 부작용이 나타났으나 중대한 이상반응은 보고되지 않았으며, 위약군에 비해 빛 과민성(light sensitivity)도 적게 나타났다. 시술 후 위약군에 비해 전방 염증세포의 발현이 통계적으로 유의하게 개선되었으며, 시술 14일째 중재군의 통증 점수가 위약군에 비해 11배 낮게 나타났다. 시술 후 통증완화 약물 처방이 중재군에 비해 위약군에서 훨씬 더 많았으며(20.7% vs. 72.4%), 모든 시점에서 통계적으로 유의하게 통증이 완화되었다.

● **프로스타글란딘(prostaglandin) 방출형 누점플러그**

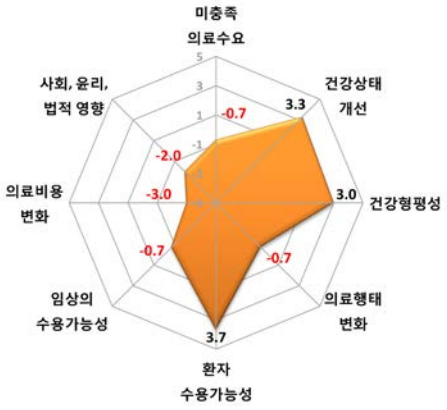
개방각 녹내장 환자 또는 고안압증 환자 41명을 대상으로 안압감소 효과를 확인한 결과, 시술과 관련한 심각한 부작용은 보고되지 않았으며, 중재군(OTX-TPb)에서 약물투여기간이 20% 늘어남에 따라 안압 하강 정도도 커지는 것으로 나타났다. 또한, 안구 충혈 증상도 미량의 수준으로 유지됨을 확인하였다. 개방각 녹내장 환자 95명을 대상으로 한 연구에서는 시술과 관련한 심각한 부작용은 없었으나 시술받은 사람의 3% 정도에서 경도 및 중등도의 플러그 삽입에 따른 불편감을 경험한 것으로 나타났다. 시술 후 2주시점에서 안압이 5.2mmHg로 감소하였고, 4주 후에는 5.7mmHg로 나타났다(평균 안압 변화율 24.3%, 22.3%).

□ 전문가 자문을 통한 사회적 영향력 평가

'약물방출형 누점플러그'는 기존 의료기구에 약물이 방출될 수 있도록 기능이 추가된 창의적인 의료기술로, 임상에 적용하기 쉬워 시도해볼 만한 가치가 있다고 생각된다. 특히 환자 입장에서 의료기관 방문횟수를 줄이고, 직접 약물을 투여해야 하는 번거로움을 감소시켜 편의를 도모할 뿐만 아니라, 약물순응도를 높여 치료효과를 개선시킬 것으로 기대한다.

그러나 점안액은 적정 시간마다 정량을 투여하는 것이 중요한데, 이러한 치료기전 및 임상 효과를 증명하는 근거가 매우 부족한 실정으로 이를 명확하게 뒷받침할 수 있는 근거의 축적이 필요할 것이다. 이에 따라 전문가들은 해당 의료기술이 녹내장 치료제 및 항생제와 같이 엄격한 용량의 투여 및 추적관찰이 필요한 환자에게는 부적절할 것이라는데 의견을 모았다. 또한 누점플러그를 삽입한 후 약물과 관련한 부작용이 발생했을 때, 약물을 중단할 수 있는 방안이 없어 이에 대한 고려가 반드시 필요하다고 논의되었다.

이에 따라 해당 의료기술은 의료기관의 접근성이 낮은 비도심 지역이나 저개발 국가에서 활용되면 치료에 도움이 될 것으로 기대되나, 비교적 의료기관의 접근성이 용이한 국내 보건의료 환경에서는 그 의미가 적을 것으로 생각되므로, 약물순응도가 매우 낮은 환자에게 제한적인 치료대안으로 고려해 볼 수 있을 것이다.



약물방출형 누점플러그의 잠재적 영향력 분석 결과

※ 2건의 유망의료기술 보고서 원본은 H-SIGHT 홈페이지 (http://www.neca.re.kr/hsight/outputs/outputs_02.jsp?boardNo=HS_C)에서 확인하실 수 있습니다.

2015 H-SIGHT 활동 소식

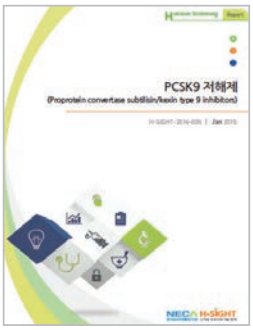
1월

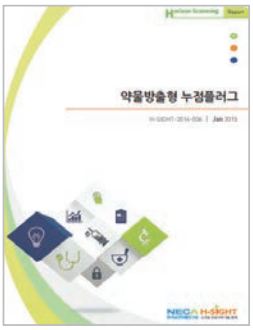
<신의료기술평가 사전상담제도 안내자료 확산>

- 국내 신기술의 임상도입을 촉진하고 신개발 유망의료기술 탐색 활동의 활성화를 위하여 기업 및 대학, 연구소 등을 대상으로 사전상담제도 운용 절차와 내용에 대한 안내 자료를 제작하여 확산하였다. 안내자료는 한국보건산업진흥원, 연구성과실용화진흥원, 한국의료기기산업협회 등 유관 단체에 배포하였으며 신의료기술평가사업본부에 상시 비치하여 상담 안내 시 적극적으로 활용할 수 있도록 하였다.

<신개발 유망의료기술 탐색보고서 발간>

- H-SIGHT팀은 자체 개발한 toolkit을 통해 2014년 하반기에 2편의 탐색 보고서를 발간하였다.
  ▲ PCSK9 저해제 고콜레스테롤 치료제
  ▲약물방출형 누점플러그





3월

<2015년 1st EuroScan Meeting>

- 일시 및 장소: 2015/3/17~22, 스위스(취리히)
- 각 회원국의 활동 사항 공유, 2014년 업데이트된 Toolkit 검토, EuroScan 내부 활동(조직운영, 연구, 정보 및 지식 공유, 대외활동 전략 수립), 양해각서(WHO, INHATA 등과 교류) 체결 방향 및 업무 분담, 홈페이지 및 DB 개편 진행 상황 공유, 업무회의 등의 안건에 대해 논의하였다.

6월

<2015년 2nd EuroScan Meeting>

- 일시 및 장소: 2015/6/12~14, 노르웨이(오슬로)
- EuroScan 회원 기관별 활동사항에 대해 브리핑 및 공유하였다. HTAi Annual Meeting 참석자를 대상으로 EuroScan toolkit 업데이트 안내 리플렛을 배포하였다.

9~10월

- 상반기 탐색활동을 통해 4건의 유망의료기술을 선정하여 각 기술의 안전성, 유효성 및 잠재적 영향력에 대한 분석 보고서를 발간하였다.

선정된 유망의료기술	
9월	▲ 선택적 망막치료술
	▲ 초고감도 원자 자력계 기반의 뇌자도 장치
10월	▲ 미숙아 기관지폐 이형성증 치료제 '뉴모스템'
	▲ 만성 C형 간염 치료제 'Sofosbuvir(Sovaldi)'

하반기 활동계획

- **10-11월**
  - 선별된 의약품, 의료기기 대상으로 전문가 자문회의 개최
  - EuroScan 2015 3rd Meeting 참석 (오스트리아, 비엔나)
- **12월** 하반기 유망의료기술 탐색보고서 및 뉴스레터 발간 예정

2015 국외기관 동향 >

- 상반기 EuroScan 홈페이지를 통하여 발표된 유망의료기술은 총 122건으로 관련 정보는 다음과 같다.

No	기관	보고 건수	주요 사례(기술명)
1	AETS	1	Deep Brain Stimulation (DBS)
2	CADTH	5	HemoSep System, Zilver PTX, A variety, TULA System, LenSx
3	HPACT	18	Barricaid®, InSpace™ , ZIO® XT, NanoKnife® System, ableX and ableM 등
4	ICET	4	Valiparib, Etrolizumab, Ixazomib citrate, Olaparib
5	LBI -HTA	1	Nivolumab (Opdivo)
6	NIHR-HSC	93	Sofosbuvir, Permaseal, XEN Gel Stent, AventaMed device, GlucoSitter 등
Total		122	(업데이트 포함)

※ 유망의료기술 관련 상세정보는 EuroScan 홈페이지(http://euroscan.org.uk/) 에서 확인하실 수 있습니다.