



생물의약품 약가산정기준 개선 추진 활동

2015. 11. 5 (목)

생물의약품 소위원회

추진 배경 및 현황

※ 추진배경

KPMA Brief 2014.11. Vol.03 보건복지부 보험약제과 과장 투고 글 中

발전하는 제약환경에 따른 산정기준의 새로운 규정이 필요한 부분도 있다. 생물의약품 등 기존의 약제와 다른 새로운 약에 대한 산정기준을 합리적으로 마련하기 위한 논의를 시작해 나갈 계획이다.

- 2013.8 생물의약품 실무연구모임 (W/G)
- 2014.9 생물의약품 공장 견학 (복지부 보험약제과 참석)
- 2015.6'생물의약품 약가 제도 개선을 위한 연구' 중간결과 발표
- 2015.7 '생물의약품 약가 제도 개선을 위한 연구' 최종보고서 완료
- 2015.8 복지부 간담회 (w/바이오회)
- 2015.9 복지부 간담회
- 2015.9 생물의약품 제도 개선 의견서 제출

Contents

I

생물의약품 특징

II

생물의약품 약가제도 개선안

1.

함량비교 산식 개선안

2.

동일제제 진입시 산정·조정비율 개선

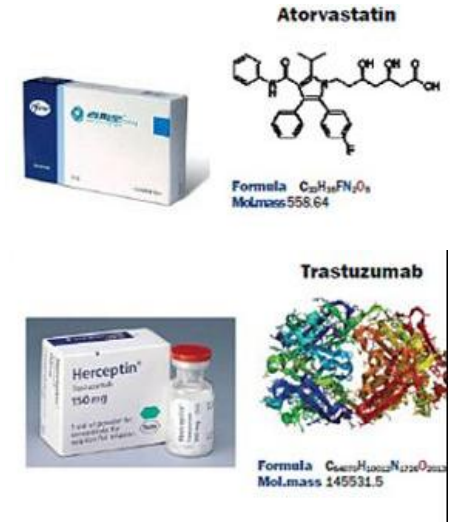
3.

자료제출 의약품 산정기준 신설

I. 생물의약품 특징

1. 물리화학적&약학적 특성 (vs 합성의약품)

- 합성의약품에 비해 고분자이며 복잡한 구조를 가지고 있음
- 품목허가 측면에서 생물의약품은 '보건위생상 특별한 주의가 필요한 의약품'으로 설명하고 있으며, 필요한 자료 요건이 엄격하여 합성의약품과 별도의 규정으로 시행되고 있음.
- 약가 측면에서도 생물의약품은 특성을 반영한 별도의 규정마련이 필요함.
- 일반 합성의약품으로는 달성할 수 없었던 치료 효과나 부작용 감소, 환자 편의성 감소 등 환자 후생을 증진시킬 수 있는 경우가 많음



< 2014년 전 세계 매출 상위 10개 의약품 >

순위	의약품명	성분명	적응증	제조회사	구분	매출규모 (10억달러)
1	Avastin®	bevacizumab	직결장암	Roche	생물	9.2
2	Humira®	adalimumab	류마티스성 관절염	Abbott	생물	9.1
3	Rituxan®	rituximab	비호지킨성 B세포림프육종	Roche	생물	7.8
4	Enbrel®	etanercept	류마티스성 관절염	Wyeth/Amegen/Takeda	생물	6.6
5	Lantus®	Insulin glargine	당뇨병	Sanofi-Aventis	생물	6.4
6	Herceptin®	trastuzumab	유방암, 위암	Roche	생물	5.8
7	Crestor®	rosuvastatin calcium	고지혈증	AstraZeneca	화학	5.7
8	Spiriva®	Tiotropium bromide	만성 폐색성 폐질환	Boeinger Ingelheim	화학	5.6
9	Remicade®	infliximab	류마티스성 관절염	Johnson&Johnson	생물	5.2
10	Gleevec®	Imatinib mesylate	만성 골수성 백혈병	Novartis	화학	5.1

I. 생물의약품 특징

2. 비용 측면

- 생물의약품은 복잡하고 고비용의 제조공정을 거치며, 엄격한 제조 환경 관리가 필요하고, 평가요소가 다양하고 까다로운 **기술집약적이고 높은 원가 구조의 특성을 보임.**
- 바이오시밀러는 합성신약 개발에 상응하는 비용과 기간이 소요됨.

< 의약품별 개발비용 및 기간, 약가산정기준 비교 >

항 목	제네릭	개량신약	동등생물의약품 (바이오시밀러)
개발비	~ 5억원	50억원	550 ~ 750억원
개발기간	~ 3년	5 ~ 6년	8 ~ 10년
약가산정기준	최고가의 53.55%	최고가의 90~ 110%	최고가의 70%

근거: 한국바이오의약품 협회

< 제제별 제조 및 임상비용 비교 >

구 분	제네릭	바이오시밀러	바이오의약품
생산공정			
프로세스	기존 공정 이용	높은비용을 요구하는 특별한 생산시설이 필요	
민감도	환경변화에 민감하지 않음	환경변화에 매우 민감	
재현성	쉬움	어려움	
임상시험			
임상범위	일부범위: Phase 1까지	Phase 1에서 3까지	Phase 1에서 3까지
개발기간	매우 짧음	6년 ~ 10년	6년 ~ 15년
개발비용	\$5million	\$100~\$200million	\$350~\$800million
피험자 참가	20 ~ 100	100 ~ 500	>1,000

I. 생물의약품 특징

3. 산업육성 측면

- 생물의약품은 별도의 생산 설비 구축이 필요하며 수천억원~수조원의 설비 투자가 필요함.
- 국내 바이오의약품 생산설비는 33만리터로 세계 1위 수준(M/S 11.2%)의 생산설비를 구축함.
- 글로벌 임상단계의 바이오시밀러로 집계된 130개 중, 국가별로 유럽 29개, 미국 19개, 한국 9개 등으로 한국은 세계적으로 높은 임상수준을 보여줌.
- 바이오시밀러의 수출시 한국 약가가 중요한 참고가격으로 반영됨.

< 세계 국가별 바이오시밀러 가이드라인 현황 및 임상 단계 바이오시밀러 개발 현황 >



Ref: contractpharma (2014.7 기준)

II. 생물의약품 약가제도 개선안

STEP I : 산정제도

1. 함량비교 산식 개선

함량 비교 산식의 현행 생물의약품 환산 비율 0.75를 1로 변경

2. 동일제제 진입시 산정·조정 비율 개선

현행 70%를 80%로 상향조정

3. 자료제출의약품 산정기준 신설

편의성 개선, 기술적 진보성 등 개량성 인정시 별도 산정기준으로 약가 우대

STEP II : 바이오신약

1. 바이오신약: 신약가치 적정화

- 비용효과성 평가 등 현실화, ICER 상향조정
- 급여범위 확대로 환자 접근성 향상

1-1) 고함량 생물의약품의 필요성

고함량 생물의약품의 필요성

- 생물의약품은 **연령/ 체중별 용량을 달리하는 용법/용량**이 대부분임.
- 개발 과정의 특성상 저함량 의약품이 선출시된 후 안전성/유효성의 확립에 따라 **고함량 제품에 대한 수요 증가**
 - 원내위주 투여에서 자가투여가 늘어남에 따라 고함량 제품의 필요성이 증가 (ex. 펜 type, 데포주 등)
 - 주 2회 투여용량을 주1회 일시투여로 편의성 개선한 용법 추가

< 고용량 미등재 생물의약품 현황 >

제품	등재	미등재/삭제 /판매중단	고함량 미등재에 따른 문제점
AAA	20ml	100ml	1회 초기용량 약 135ml, 유지용량 약 85ml 필요하나 고용량 판매중단 으로 20ml 사용
BBB	45mg	90mg	체중 100kg 이상 환자는 90mg 투여하나, 90ml 약가 삭제함. (90ml 약가는 45ml기준 1.5배)
CCC	20,30,40,60,120mcg	180mcg	혈액투석환자13단계에 180mg규격이 필요하나 미등재 되어 저용량으로 사용 중.
DDD	30,50,75,100,120,150,200mcg	250,360mcg	혈액투석환자 30% 이상 이 200mcg보다 고용량으로 투여가 필요하나, 고용량 판매중단 으로 저용량 2vial사용

1-2) 함량 비교 산식 개선 필요성

편의성 개선 생물의약품

- 기존 vial 제형을 pre-filled syringe, pen, autoinjector 등 편의성을 개선한 생물의약품의 개발이 증가하고 있음.
- 편의성 개선으로 약물반응개선을 통해 환자 당 약물비용감소 및 질병 재발율을 낮춰서 건강보험재정부담 경감 효과를 예상할 수 있음.
- 하지만 편의성 개선에 많은 개발비가 소요되고, 원가도 증가하나, 현재 편의성 개선에 따른 우대 규정이 부재함.
 - 펜제형 개발비용 약 30~40억원 소요. 펜 개당 단가 약 6,000원

제품	등재	미등재	고용량 미등재에 따른 문제점
EEE	4,12,16IU	30IU	펜(카트리지) 제형의 출시로 편의성은 개선되었으나, 펜제형의 원가는 높으나 단위당 약가가 낮아 등재하지 않고, 비급여로 환자에게 처방중.
	5.83mg	8mg	
	16IU	30IU	

원가 민감성 제품 (혈액제제, 뇨유래)

- 생물의약품 중 혈액제제, 뇨유래 제품 등 생물유래 추출한 제품은 원재료의 원가에 민감함.
- 특히 고용량 제품의 경우 단위 원가가 비례하여 증가하나 단위약가가 낮아, 고용량의 출시(급여등재)를 기피하게 됨

제품	등재	미등재	고용량 미등재에 따른 문제점
FFF (혈액제제)	10,20,50ml	100,200ml	1회용량 50~100ml 이나, 100,200ml 미등재

수출시 약가 참고

- 수출시 인증/체격차이로 국내보다 고용량으로 사용되는 경우가 많으며, 편의성개선 제품위주로 수출 진행
- 이에 따라 고용량, 편의성 개선 약제의 수출시 참고약가의 중요성이 커지고 있음.

1-3) 함량증감에 따른 약가 결정 해외 사례

함량증감에 따른 약가 결정 - 영국 규정

*출처: The Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014 (영국정부 발간 자료)

- 함량 증가시: 함량에 비례한 가격과 동일가격 또는 그 미만 가격으로 받을 수 있음
- 함량 감소시: 약가를 자유롭게 정할 수 있음.

7.16. Increased strengths of existing formulations may not be priced at a level greater than pro-rata to existing formulations. The freedom of pricing of reduced strengths should not be coupled with product deletions so as to achieve hidden price increases.

함량증감에 따른 해외 약가 사례

- 대부분의 A7국가에서 함량비율과 비례하여 약가를 등재하고 있음.

제품	함량	약가					
		미국(US\$)	일본(¥)	독일(€)	이탈리아(€)	영국(£)	스위스(CHF)
GGG	2.5g	260	29,046	209	112	84	212
	5g	521	56,543	403	219	167	407
	배율	2.0	1.9	1.9	2.0	2.0	1.9

제품	함량	약가			
		영국(£)	프랑스(€)	스위스(CHF)	한국(KRW)
HHH	25mg	89	129	240	121,991
	50mg	179	252	471	213,484
	배율	2.0	2.0	2.0	1.7

제품	함량비	약가비율						
		미국	일본	독일	이탈리아	영국	스위스	프랑스
III	2.0 (500/250)	2.0	1.9	2.0	2.0	2.0	1.8	2.0
	2.0 (1000/500)	2.0	1.9	2.0	2.0	2.0	1.9	2.0
	1.5 (1500/1000)	1.5		1.5	1.5	1.5	1.5	1.5

1-4) 함량 비교 산식 개선안

- 생물의약품 함량산식 개정 : **현행 함량산식을 함량배수로 개정함** (함량 2배 증가시 현행 1.75배에서 2배로 변경)
- 적용시점: 약제급여목록표 등재품목의 신규 고함량 등재시부터 적용 (기등재 품목은 조정없음)

현행 규정	개정안
<p>2. 산정대상 약제 및 산정기준</p> <p>나. 약제급여목록표에 등재된 약제와 동일제제가 없는 경우</p> <p>(2) 약제급여목록표에 동일 투여경로·성분·제형의 약제는 등재되어 있으나, 동일함량 제품이 등재되어 있지 않은 약제 :</p> <p>(중략) 【산식】</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(1) 신청 제품의 함량이 비교 제품의 함량보다 많을 경우: $A \times B$</p> <p>(2) 신청 제품의 함량이 비교 제품의 함량보다 적을 경우: $A \div B$</p> <p>A : (가), (나)의 기준에 따른 가격</p> <p>B : $\{ (\text{높은함량}/\text{낮은함량}-1) \times 0.5 \} + 1$</p> <p>$B-1$: $\{ (\text{높은함량}/\text{낮은함량}-1) \times 0.75 \} + 1$</p> <p><이하 생략></p> </div>	<p>2. 산정대상 약제 및 산정기준</p> <p>나. 약제급여목록표에 등재된 약제와 동일제제가 없는 경우</p> <p>(2) 약제급여목록표에 동일 투여경로·성분·제형의 약제는 등재되어 있으나, 동일함량 제품이 등재되어 있지 않은 약제 :</p> <p>(중략) 【산식】</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(1) 신청 제품의 함량이 비교 제품의 함량보다 많을 경우: $A \times B$</p> <p>(2) 신청 제품의 함량이 비교 제품의 함량보다 적을 경우: $A \div B$</p> <p>A : (가), (나)의 기준에 따른 가격</p> <p>B : $\{ (\text{높은함량}/\text{낮은함량}-1) \times 0.5 \} + 1$</p> <p>$B-1$: 높은함량/낮은함량</p> <p><이하 생략></p> </div>

→ 현행 생물의약품도 함량별 약가가 함량배수, 함량산식, 기타 등으로 혼재되어 있으므로,

위 개정안과 같이 일부만 함량배수를 적용하더라도 시장의 혼선은 적으리라 사료됨.

→ 또한, 현재 진행중인 규격단위정비 원칙을 위배하지 않음. (생산규격 등재)

2007년 이전	A7 국가(대부분 함량배수) 기준 약가 등재
2007년~2012년 산정	$\{ (\text{높은함량}/\text{낮은함량}-1) \times 0.5 \} + 1$ 적용
2012년 이후 산정	$\{ (\text{높은함량}/\text{낮은함량}-1) \times 0.75 \} + 1$ 적용
2007년 이후 신약	함량배수, 함량산식, 기타 등 혼재되어 있음.

2-1) 바이오시밀러 개발 현황 및 현재 제도의 한계

현황

- 항체의약품 위주로 BS개발이 활발하며, 허셉틴, 엔브렐 등의 건강보험 등재가 임박함.
- 대다수 바이오시밀러(BS)는 수출을 목표로 개발중이며, 국내약가가 해외수출에 중요하게 작용함.
- BS의 건강보험권 진입의 지연은 보험재정 안정화에 부정적으로 작용함.

출시가 임박한
바이오시밀러 개발현황

업체명	오리지널	단계	비고
셀트리온	허셉틴	허가완료('14.1)	특허소송('15.5 승소)으로 미출시, 약가 미등재
한화케미칼	엔브렐	허가취하 ('14.11, 15.9)	생산허가는 미취득, 허가 취하결정
삼성바이오에피스	엔브렐	허가완료('15.9)	글로벌 임상 (완료)
삼성바이오에피스	레미케이드	허가신청	글로벌 임상 (완료)
삼성바이오에피스	휴미라, 허셉틴	3상	글로벌 임상 (완료) (허셉틴은 임상중)
LG생명과학	엔브렐	3상	일본 공동 임상
종근당	네스프	3상	
셀트리온	맙테라	3상	

- 국내 바이오산업의 육성으로 신규 일자리 창출과 제약산업 활성화에 기여한 바가 큼.

현 동일제제 진입시 산정·조정 기준의 한계

- BS는 가산기간 부재로 70%로 일시에 인하되므로, 합성제네릭의 가산률(70%, 68%)과 조정률이 유사함.
- BS는 높은 개발비와 진입장벽으로 대부분 3개미만 등재 예상됨
- 높은 원가와 개발비를 감안하여 조정률 상향 조정이 필요함

2-2) 동일제제 진입시 산정 · 조정비율 개선안 (1안, 2안)

1안

▪ 동일제제 진입시 산정 및 조정비율을 **현행 70%를 80%로 상향 조정하는 방안**

현행 규정	개정안
<p>2. 산정대상 약제 및 산정기준</p> <p>가. (2) (마) 마약, 생물의약품:</p> <p style="padding-left: 40px;">마약, 약사법령에 따른 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제2조제2호의 “자료제출의약품”으로 허가받은 생물의약품은 동일제제 상한금액 중 최고가의 70%로 산정한다 (생략)</p> <p>3. 상한금액 조정대상 약제 및 조정기준</p> <p>가. (1) 마약, 생물의약품의 경우 :</p> <p>70%로 조정한다.</p>	<p>2. 산정대상 약제 및 산정기준</p> <p>가. (2) (마) 마약, 생물의약품:</p> <p style="padding-left: 40px;">마약은 동일제제 상한금액 중 최고가의 70%, 약사법령에 따른 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제2조제2호의 “자료제출의약품”으로 허가받은 생물의약품은 동일제제 상한금액 중 최고가의 80%로 산정한다 (생략)</p> <p>3. 상한금액 조정대상 약제 및 조정기준</p> <p>가. (1) 마약, 생물의약품의 경우 :</p> <p style="padding-left: 40px;">마약은 70%, 생물의약품은 80%로 조정한다.</p>

2안

▪ **가산비율을 80%로 신설하며, 가산기간을 최초 3년으로 설정하는 방안**

현행 규정	개정안
<p>4. 가산대상 약제 및 가산기준</p> <p>가. 가산대상 및 가산비율은 다음과 같다.</p> <p>(1)~(3) (생략)</p> <p><(4) 신 설></p> <p>나. 가산기간은 다음의 경우를 제외하고 “최초1년”으로 한다. 이때, “최초1년”이라 함은 위 제품들과 성분, 제형, 투여경로가 같은 제품 중 동일제제의 최초 고시 시행일로부터 1년을 의미한다.</p>	<p>4. 가산대상 약제 및 가산기준</p> <p>가.(1)~(3) (현행과 같음)</p> <p>(4) 제2호가목(2)(마)에 의하여 산정된 생물의약품 및 제3호가목(1)에 의하여 조정된 생물의약품: 그 산정된 금액 또는 조정된 금액에 <u>(80/70-1)×100%</u>를 가산한다</p> <p>나. 가산기간은 다음의 경우를 제외하고 “최초1년”<u>(단, 가목(4)의 경우 “최초3년”.이하 같다)</u> -----</p> <p>-----</p>

2-3) 동일제제 진입시 산정 · 조정비율 개선안

- 80% 우대율 설정의 근거

1) 2012년 이전 생물의약품 산정 기준

2012년 이전		
Ori. 조정비율	BS. 산정비율	
80%	80%	원료합성: 동일제제 최고가와 동일가
80%	76%	생물의약품: 동일제제 최고가 95%

2) 현행 혁신형제약기업, 원료직접생산 의약품 우대율

	일반제네릭	혁신형제약, 원료생산	ratio
chemical	59.50%	68%	1.14배
bio (개선안)	70%	80%	1.14배

3-1) 자료제출의약품 산정기준 신설

현황

- 개량합성의약품은 [별첨]의 산정기준에 따라 90~110%의 약가를 우대해주고 있으나, **개량생물의약품은 별도의 우대조항이 없음.**
- 현 규정상 편의성을 개선한 개량생물의약품의 가치가 반영되지 못하여, 용법용량을 개선한 생물의약품은 산정기준이 없어, 합성의약품의 [별첨] 규정을 적용하고 있음.

< 개량생물의약품의 산정 현황 >

개량된 사항		등재가 산정
편의성 개선	Pen type	개발목표제품 동일가 (기 등재된 제품과 동일 함량이었음)
	Prefilled syringe	
	Auto injector	
용법용량 변경 (IV→SC)		개발목표제품 동일기간 투약비용과 동일가 (합성의약품의 [별첨] 규정 적용)

(2012년 이후 등재 품목 대상으로 검토)

3-2) 생물학적제제 등의 품목허가 · 심사 규정의 [별표 1] 분류

허가 구분	구분기준	약가규정
I. 신약	신약	협상track
II.자료제출의약품		
1)신규품목		
1.이미 허가된 의약품과 규주 및 제조방법 등이 다른 생물학적제제	제조	
2.이미 허가된 의약품과 제조에 사용되는 숙주, 벡터계 또는 DNA입수방법이 다른 재조합의약품	제조	
3.이미 허가된 의약품과 종세포주가 같음에도 불구하고 배양방법 또는 정제방법이 다른 세포배양의약품	제조	
4.이미 허가된 의약품과 종세포주가 다른 세포배양의약품	제조	
5.최종 원액은 동일하나 완제품의 제조소가 다른 품목	제조	
6.동일 투여경로의 새로운 제제형태	제형	별첨-새로운 제형
7.개량생물의약품	개량바이오	별첨-개량생물의약품 또는 협상 track
8.동등생물의약품	바이오시밀러	동일제제 70%
9.전혈장제제 및 성분제제	제조	
10.기타 따로 분류되지 않은 품목		별첨-새로운조성,새로운제형,투여편의성개선,개량생물의약품,새로운 용법용량
2)당해품목 허가변경		
1.새로운 효능효과	효능효과	급여확대
2.새로운 용법용량	용법용량	별첨-새로운 용법용량
3.유효성분의 새로운 조성	조성	별첨-새로운 조성
4.유효성분의 함량만의 변경	함량	함량산식
5.새로운 투여방법	투여방법	별첨-투여편의성개선
6.제조방법 변경	제조	
7-1.최종 원액은 동일하나 완제품의 제조소 추가 또는 이전	제조	
7-2.제조소 추가 또는 이전	제조	

3-3) 자료제출의약품 산정기준 신설안

- 생물학적제제의 자료제출의약품에 대해 아래 개정안과 같이 별첨1-2 규정을 신설하고자 함.

약제의 결정 및 조정기준 [별첨1-2] 생물의약품 자료제출의약품의 상한금액 산정기준 (안)

	신청 제품의 개발목표제품 ¹⁾ 만 등재되어 있고, 그에 대한 동일 제제가 약제급여목록표에 등재되어 있지 않을 때 ²⁾	신청 제품의 개발목표제품과 그에 대한 동일제제가 약제급여목록표에 등재되어 있을 때 ³⁾
자료제출의약품 중 “새로운 조성 ⁴⁾ ”, “새로운 제형 ⁵⁾ ”, “투여편의성 개선 ⁶⁾ ”으로 허가받은 약제	개발목표제품 상한금액의 100% (이 경우 별표1 제2호가목(2) 및 제3호가목 본문의 상한금액은 기 등재된 상한금액의 77%로 한다. 또, 개발목표제품 상한금액이 별표1 제3호가목에 따라 조정될 때, 1회에 한하여 자료제출의약품의 가격을 개발목표제품 해당 조정 비율에 따라 조정한 금액의 110%와 조정된 개발목표제품의 상한금액의 110% 중 큰 금액을 기준으로 조정한다. 이 때 조정된 신청제품의 상한금액은 추후 별표 1 제3호가목이 적용될 때 조정하지 아니한다.)	개발목표제품 상한금액의 110% (추후 별표 1 제3호가목이 적용될 때, 70%로 조정되지 아니한다.)
자료제출의약품 중 “개량 생물의약품 ⁷⁾ ”, “새로운 용법·용량 ⁸⁾ ”으로 허가받은 약제	개발목표제품 상한금액의 110% (이 경우 별표1 제2호가목(2) 및 제3호가목 본문의 상한금액은 기 등재된 상한금액의 82.7%로 한다. 또, 개발목표제품 상한금액이 별표1 제3호가목에 따라 조정될 때, 1회에 한하여 자료제출의약품의 가격을 개발목표제품 해당 조정 비율에 따라 조정한 금액의 130%와 조정된 개발목표제품의 상한금액의 130% 중 큰 금액을 기준으로 조정한다. 이 때 조정된 신청제품의 상한금액은 추후 별표 1 제3호가목이 적용될 때 조정하지 아니한다.)	개발목표제품 상한금액의 130% (추후 별표 1 제3호가목이 적용될 때, 70%로 조정되지 아니한다.)

STEP I : 산정제도

1. 함량비교 산식 개선

함량 비교 산식의 현행 생물약품 환산 비율 0.75를 1로 변경

2. 동일제제 진입시 산정·조정 비율 개선

현행 70%를 80%로 상향조정

3. 자료제출약품 산정기준 신설

편의성 개선, 기술적 진보성 등 개량성 인정시 별도 산정기준으로 약가 우대

해외 바이오시밀러 약가 규정은?
자국 약가를 ref로 하는지?

개량바이오에 대한 약가 우대 규정 보완의견?

기타 산정제도내에서의 생물약품 제도 개선안?