약제 급여 평가 위원회 평가 결과

ambrisentan 5mg, 10mg
(볼리브리스정, 글락소스미스클라인)

▢ **제형, 성분·함량 :**

- 1 정 중 ambrisentan 5, 10mg

▢ **효능 효과 :**

- WHO 기능분류 II, III 단계에 해당하는 폐동맥 고혈압 (WHO Group 1) 환자에서 운동능력개선 및 임상적 악화의 지연

▢ **약제 급여 평가 위원회 심의 일**

2009년 제13차 약제급여평가위원회 : 2009년 12월 17일
2010년 제 1차 약제급여평가위원회 : 2010년 01월 21일[재심의]

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2009년 11월 9일

※ 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

☐ **1차 심의결과(2009년 13차 약제급여평가위원회)**

○ 재심의

- 신청품은 “WHO 기능분류 II, III 단계에 해당하는 폐동맥 고혈압 (WHO Group 1) 환자에서 운동능력개선 및 임상적 악화의 지연”에 사용하는 약제로 대체약제 선정을 위한 관련근거를 보완 후 재심의키로 함.

☐ **최종결과**

○ 제약사가 [redacted]원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2010년 제 1차 약제급여평가위원회 평가결과: 비급여

- 신청품은 “WHO 기능분류 II, III 단계에 해당하는 폐동맥 고혈압 (WHO Group 1) 환자에서 운동능력개선 및 임상적 악화의 지연”에 사용하는 약제로 교과서 및 가이드라인에서 해당 질환에 권장되고 있으나, 대체약제와 비교시 임상적 유용성 개선이 명확하지 않고 투약비용이 고가에 해당하여 비용효과성 불분명으로 비급여함.

- 다만, 제약사가 [redacted]원 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “WHO 기능분류 II, III 단계에 해당하는 폐동맥 고혈압 (WHO Group 1) 환자에서 운동능력개선 및 임상적 악화의 지연”에 허가받은 약제로, 대상 질환인 폐동맥 고혈압 중 ‘원발성 폐동맥 고혈압’은 희귀질환[1]에 해당하나, 현재 유사 적응증에 허가받은 bosentan, iloprost, beraprost가 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 ETA 수용체를 선택적으로 저해하는 Endothelin receptor antagonist로, WHO 기능분류 II, III 단계의 폐동맥고혈압환자의 1차치료제로 권장됨.[2)3)4)5)6)7)]

- WHO기능분류 II, III 폐동맥고혈압환자(393명)를 대상으로 2개의 이중맹검, 위약대조, 무작위배정 3상 임상시험(ARIES-1, ARIES-2)[8)]을 수행하여 12주째 6분 보행거리를 평가한 결과, ambrisentan 5㎎, 10㎎은 위약과 비교시 유의한 개선을 보였음(5㎎군: +45m, 95% CI 24-65; p<0.001, 10㎎군: +51m, 95% CI 27-76; p<0.001).
  - 신청품 투여후 12주째 Borg dyspnea score가 위약대비 개선되었고(combined 5mg:

-0.7; 95%CI, -1.3~0.2;p=0.031, 10mg: -0.9; 95%CI -1.6~-0.2;p=0.002), 5mg 투여군에서 전체 위약군 대비 WHO 기능분류 개선을 보임(p=0.025)

  - 48주간 수행된 장기연구(n=280)에서 baseline 대비 6분보행거리는 48주째 39m였음.
  - aminotransferase 수치가 정상치상한의 3배 이상인 경우가 ambrisentan 투여군에서는 발생하지 않았으며, 위약군에서는 3명의 환자에서 나타남(2.3%).

- 신청품과 대체약제 bosentan, iloprost, beraprost와의 직접비교 임상시험자료가 없고 각 약제의 위약대조 임상시험 대상환자군의 WHO 기능분류 및 병인 등과 관련한 이질성이 존재하여 대체약제와의 상대적인 임상적 유용성 비교가 어려움.

- WHO 기능분류 II, III 단계 중 II 단계는 신체활동에 제약이 거의 없고 증상이 경미하여 내원하여 치료를 받는 환자의 대부분은 III 단계에 해당하므로 WHO 기능분류 III 단계에 해당하는 경우에 인정하는 것이 타당함.[9)]

○ 비용 효과성

- 경구용 endothelin Rc antagonist, prostanoid analogue, PDE-5 inhibitor(sildenafil)가 WHO 기능분류 III 단계의 폐동맥고혈압 환자의 1차 치료제로 추천됨[2)3)4)5)9)10)]을 고려 시 신청품은 "bosentan, iloprost, beraprost"와 대체가능할 것으로 판단됨

- 신청품의 1일 소요비용[11)]은 [redacted]원으로, 대체약제의 가중일일투약비용인 [redacted]원[12)]보다 고가임.

- 신청품은 직접비교 임상시험이 없고 간접비교시 분석대상 환자군의 이질성이 존재하며 용량 및 환자군에 대한 세부 비교자료의 사용에 제한이 있어 두 군간 효과차이가 명확하지 않으므로, 경제성평가 자료 제출을 위해서는 상대적 효과개선의 입증이 선행되어야 함.[13)]

○ 재정 영향[14)]

- 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[15)]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, 대체로 인한 재정소요금액은 없음[16)].

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 독일, 스위스, 영국에 등재되어있음.

Reference

1) 2009년 희귀난치성질환자 의료비지원사업 대상 질환에 해당함
2) Cecil 23rd, 2009(online)
3) Pharmacotherapy 7th
4) Harrison's internal medicine 2009(online)
5) ESC/ERS guidelines 2009: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension
6) ACCP guideline 2007: Medical therapy for pulmonary arterial hypertension
7) ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension
8) Galie et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2.;Circulation 2008;117(23):3010-3019
9) 중앙심사평가조정위원회(2009.11.09)
10) 대한고혈압학회 [redacted]
11) 허가용량의 중간값 7.5mg 기준. 장기간 연구에서 환자의 50%가 10mg을 투여함(Int J Clin Pract 2007,61.10.1756-765)
12) 대체약제 가중평균가를 수용할 경우 이를 반영한 신청약제의 함량별 단위비용은 신의료기술 등의 결정 및 조정기준, 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 등을 고려하여 제약사가 제시토록 함. 신청품의 1일 투여함량 7.5mg 기준.
13) 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준에 따른 경제성평가자료 제출대상: 비교약제(치료법)에 비해 임상적 유용성이 개선되었으나 투약비용이 고가인 경우
14) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
15) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 × 대체약제 가중평균가
16) 09년 상반기 청구량 비중 및 가중 평균가 기준