약제 요양급여의 적정성 평가 결과

aspirin 25mg

dipyridamole 200mg

(아디녹스캡슐, 초당약품공업(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

-1캡슐 중 아스피린 25밀리그램, 디피리다몰 200밀리그램

☐ **효능 효과 :**

- 뇌의 일과성허혈 또는 혈전에 의한 허혈성뇌졸중을 경험한 환자의 뇌졸중재발에 대한 위험성 감소

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2017년 제15차 약제급여평가위원회 : 2017년 12월 21일

※ 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

☐ 조건부 비급여

○ 신청품은 “뇌의 일과성허혈 또는 혈전에 의한 허혈성뇌졸중을 경험한 환자의 뇌졸중재발에 대한 위험성 감소”에 허가받은 약제로, aspirin과 비교 시 뇌졸중 재발률이 유의하게 감소되었고 clopidogrel과 비교 시 뇌졸중 재발률이 유사한 점 등 임상효과가 대체 약제와 유사하나, 대체 약제 대비 소요비용이 고가로 비용효과성이 불분명하므로 비급여함.

- 단 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액([redacted]) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액[1]([redacted])을 수용할 경우 상한금액 협상 절차를 생략함

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “뇌의 일과성 허혈 또는 혈전에 의한 허혈성 뇌졸중을 경험한 환자의 뇌졸중 재발에 대한 위험성 감소”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 대체가능한 약제(aspirin, clopidogrel)가 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당 하지 아니함.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 aspirin 및 dipyridamole의 복합제로 aspirin은 COX-1을 아세틸화하여 TXA2의 생성을 억제하고 dipyridamole은 adenosine의 reuptake를 억제하여 혈소판 응집을 방해함으로써 뇌졸중 및 일과성 허혈의 재발 위험을 감소시키는 항혈전제임.[2]

- 교과서, 임상진료지침에서는 뇌의 일과성허혈 또는 혈전에 의한 허혈성 뇌졸중을 경험한 환자의 뇌졸중재발에 대한 위험성 감소로서 aspirin, clopidogrel, aspirin plus dipyridamole, aspirin plus clopidogrel, ticlopidine, cilostazol, trifusal 등이 언급되고 있으며, 뇌졸중을 경험한 환자의 이차 예방약제로 신청품과 aspirin, clopidogrel 등을 일차적으로 권고하고 있음.[3][4][5][6][7][8]

- [PROFESS] 허혈성 뇌졸중을 경험한 환자(n=20,333)를 대상으로 이중맹검, clopidogrel 대조, 3상 임상시험을 수행하여 평균 2.5년 동안 관찰한 결과,[9]
  - 1차 평가지표인 뇌졸중의 첫 재발은 ASA-DP 916명(9.0%), CP 898명(8.8%)에서 발생하였음. (hazard ratio=1.01; 95% CI 0.92-1.11),
  - 2차 평가지표인 뇌졸중, 심근 경색 또는 혈관성 사망이 발생한 환자 수는 두 군이 동일함(1333명, 13.1%; hazard ratio=0.99; 95%CI 0.92-1.07).
  - 울혈성심부전(CHF)의 발생 및 악화: ASA-DP(1.4%)이 CP(1.8%)보다 유의하게

낮음(HR=0.78; 95% CI, 0.62-0.96).

- major hemorrhagic events 중 intracranial hemorrhage (ASA-DP 1.4%, CP 1.0%, HR=1.42;95% CI, 1.11-1.83)는 ASA-DP가 CP보다 발생율이 유의하게 높음.

- [PROFESS subgrpup analysis] PROFESS study 이후 효과 및 안전성 검증을 위하여 PROFESS 연구에 등록한 환자(n=20,332)중 acute ischemic stroke[10]가 발생한지 72시간 이내로 시간이 경과한 환자(n=1360)를 대상으로 신청품 1일 2회 투여군(n=672), clopidogrel 1일 1회 투여군(n=688)을 무작위배정하여 연구한 subgroup 분석 결과[11],

  - 일차평가변수인 투여시작 후 30일차의 functional outcome[12]은 두 군에서 큰 차이가 없었음(OR 0.97; 95% CI 0.79-1.19. p=0.75)

  - 이차 평가변수인 90일차에서의 hemorragic transformation[13] 중 stroke re-currence는 신청품 군에서 통계적 유의성은 없으나 더 낮은 경향을 보임.(OR 0.56; 95% CI 0.26-1.18, p=0.12)

- [ESPS-2] 허혈성 뇌졸중을 경험한 환자(n=6,602)를 대상으로, ASA, DP, ASA와 DP 병용, 위약을 비교한 이중맹검, 3상 임상시험[14]을 수행한 결과 24개월 후 stroke rate는 위약 15.8%, ASA[15] 12.9%, DP 13.2%, DP-ASA[16] 9.9%였고 difference는 통계적으로 유의했음.p<0.001)

  - 일차평가변수인 stroke rate의 relative risk reduction[17] 비교 시 DP-ASA는 ASA와 비교하였을 때 23.1%(p=0.006), DP-ASA와 DP를 비교하였을 때 24.7%(p=0.02) RR을 감소시킴.

  - 2차 평가변수인 stroke or death rate는 위약 23.0%, ASA 19.6%, DP 19.4%, DP-ASA 17.4%였고 difference는 통계적으로 유의했음.(p<0.001)

    ✓ DP-ASA는 ASA와 비교 시 12.9%(p=0.056), DP와 비교 시 10.7%(p=0.073)의 위험율 감소가 있었음.

- [간접비교 SR(직접비교 임상시험[18] 불포함)] TIA 또는 허혈성 뇌졸중을 경험한 환자에게 사용되는 항혈소판제제의 효과를 비교한 24개의 무작위배정 임상시험을 메타분석한 결과[19] 간접비교 시 ASA+DP는 thienopyridine(clopidogrel 또는 ticlopidine)보다 우월한 결과를 보임. (odds reduction 15.7%; 95% CI, 3.2-26.6%)

  - 본 분석에서는 ASA+DP가 Thienopyridine보다 우월할 것으로 제시되었고, 두 군에 대한 직접비교 임상시험인 PROFESS결과가 발표되면 그 타당성을 확인할 수 있을 것임.

  - aspirin과 thienopyridine의 임상시험 일부에서 중등도의 이질성이 발견되었으나 homogeneity를 가정하였고, 이 분석에 사용된 몇 건의 연구는 external validity에 의문이 있다는 한계가 있음.

- [간접비교 SR(직접비교 임상시험[20] 포함)] PROFESS 임상시험을 포함한 간접비교 문헌[21]에서는, 분석에 사용된 임상시험의 이질성을 고려하여 Bayesian network meta-analysis로 다시 분석하였고, 그 결과 ASA+DP와 Thienopyridine의 뇌졸중 발생률에는 유의한 차이가 없음.(RR 0.87; 95% CI 0.71 to 1.07, p=0.19)[22]

- 관련 학회[23][24]에 의하면, 신청품은 뇌의 일과성허혈 또는 혈전에 의한 허혈성 뇌졸중 환자의 이차예방으로, 해당 적응증을 위한 약제의 선택은 아스피린,클로피도그렐,티클로피딘,실로스타졸,트리플루잘 이며 아스피린+ 서방형 디피리다몰 복합제와 클로피도그렐 단독요법으로 뇌졸중 재발을 비교한 연구에서 두군간에 유의한 차이는 발생하지 않았고, ESPS-2, ESPIRIT, ProFESS 연구대상[25] 환자군의 특성과 결과를 고려할 때 비심장탓 허혈뇌졸중 예방을 위한 아스피린-디피리다몰 복합제의 사용은 적절하다고 언급함.

○ 비용 효과성

- 신청품은 “뇌의 일과성허혈 또는 혈전에 의한 허혈성뇌졸중을 경험한 환자의 뇌졸중 재발에 대한 위험성 감소”에 허가받은 항혈전제로 교과서, 임상진료지침, 급여기준 및 관련 학회의견 등을 고려하여 “aspirin, clopidogrel, triflusal, ticlopidine, cilostazol″을 대체약제로 선정함.

- 신청품은 aspirin과 비교시 뇌졸중 재발률이 감소되었고 clopidogrel과 비교 시 뇌졸중 재발률이 유사한 점 등 임상효과가 대체 약제와 유사하나, 대체 약제 대비 소요비용이 고가로 비용효과성이 불분명하므로 비급여함. 신청품의 1일 투약비용([redacted])은 대체약제 가중 1일투약비용([redacted]) 대비 고가임.

  - 대체약제가중평균가로 환산된 금액 : [redacted]
  - 약가협상생략기준금액[26] : [redacted]

○ 재정 영향[27]

(가) 신청약가 기준

- 해당적응증의 대상 환자수는 약 [redacted][28]이고, 제약사 제출 예상사용량[29]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[30]은 1차년도 약 [redacted], 3차년도 약 [redacted]이 되고, 대체 약제의 대체로 인해 재정소요금액[31]이 1차년도에 약 [redacted], 3차년도에 [redacted] 증가할 것으로 예상됨.

(나) 대체 약제 가중평균가로 환산된 가격 기준

- 대체 약제 가중평균가로 환산된 가격을 기준으로 제약사 제출 예상사용량 적용 시 신청품 도입 후 절대재정소요금액[32]은 1차년도에 약 [redacted], 3차년도에 약[redacted]이 되고, 대체 약제의 대체로 인한 재정증분은 없을 것으로 예상됨

※ 신청품 대상 환자수, 투여기간, 신청품의 점유율 등에 따라 변동될 수 있음.

○ 제 외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국,프랑스,이탈리아,독일,영국에 등재되어있음.

Reference

1) 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라 대체약제가중평균금액의 90% 금액임

2) Harrison's Internal Medicine (online)

3) Goldman-Cecil Medicine. 2016.1

4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 18e. 2015

5) Conn's Current Therapy 2017.

6) Clinical Pharmacology. January1. 2012

7) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2016

8) 대한내과학회 진료지침 2015

9) Ralph L. Sacco et al. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke [PROFESS]. The New England Journal of Medicine 2008;359:10.1056

10) storke의 기준 : 1. symtoms persists > 24hours or <24hours then computed tomographic or magnetic resonance evidence of a new stroke 로서 55세 이상의 환자 혹은 50-54세이면서 2가지 이상의 vascular risk factor가 있는 환자를 대상으로 하였음.

11) Bath et al. Effect of combined aspirin and extended release dipyridamole versus clopidogrel on functional outcome and recurrence in accute, mild ischemic stroke; ProFESS subgroup analysis. Stroke. 2010

12) mRS(modified Rankin scale): 뇌졸중환자들의 일상생활 동안 장애정도 및 의존도를 점수로 나타냄. 0(무증상)~6(사망)으로 단계별 중증도를 점수화함.

13) 다양한 출혈 증상을 포함한 지표로서 intracranial bleeding, major bleeding, any bleeding, mRS score 2-6, Stroke recurrence, MI, combined vascular 등을 포함함.

14) H. C. Diener et al. European Stroke Prevention study 2.[ESPS-2] Dipyridamole and acetyl salicylic acid in the secondary prevention of stroke. Journal of the Neurological Sciences 1996; 143:1-13

15) aspirin 단독투여

16) aspirin, dipyridamole 병용요법

17) (1-Realative risk)×100

18) 신청품과 clopidogrel을 비교한 PROFESS study. Ralph L. Sacco et al. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke [PROFESS]. The New England Journal of Medicine 2008;359:10.1056

19)Vincent Thijs et al. Network meta-analysis: simultaneous meta-analysis of common antiplatelet regimens after transient ischaemic attack or stroke. European Heart Journal 2008;doi:10.1093

20)신청품과 clopidogrel을 비교한 PROFESS study. Ralph L. Sacco et al. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke [PROFESS]. The New England Journal of Medicine 2008;359:10.1056

21) Simon Lam et al. Is the finding of the PROFESS study consistent with predictions of network meta-analysis? Eur Heart J. 2008 Oct;29(20):2580.

22) Dacid M Kent et al. Stroke Prevention - Insight from Incoherence. NEJM 2008;359(12):1287-1289

23) 대한뇌졸중학회([redacted])

24) 대한신경과학회([redacted])

25) ESPS-2, ESPIRIT: aspirin과 신청품과의 직접비교 임상시험, PRoFESS: 신청품과 clopidogrel을 비교한 임상시험.

26) 기존계열 약제로, 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따른 대체약제가중평균금액(신청약제의 단위비용으로 환산된 금액)의 90% 금액임;

27) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

28) 대상환자수= 해당상병(I60~I69, G45, G46)의 대체약제복용(aspirin,clopidogrel,ticlopidine, cilostazol, triflusal)의 14-16년도 실인원수를 기준으로 연평균 성장률(CAGR)을 반영한 2018년도 예상 인원수.

29) 제약사 제출 예상사용량(캡슐)

[redacted]

30) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상사용량 × 신청가([redacted])

31) 재정증감액 = 제약사 제출 예상사용량 × (신청약가 - 대체약제의 가중평균가)

32) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상사용량 × 대체약제 가중평균가([redacted])