약제 요양급여의 적정성 평가 결과

selexipag 200, 400, 800㎍

(업트라비정200, 400, 800마이크로그램, 악텔리온파마수티컬즈코리아㈜)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 selexipag 0.2mg, 0.4mg, 0.8mg

☐ **효능 효과 :**

- WHO 기능분류 Ⅱ-Ⅲ 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ) 성인 환자의 장기 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2017년 제13차 약제급여평가위원회 : 2017년 10월 27일

- 약제급여기준소위원회 심의일 : 2017년 9월 20일

※ 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

▢ 급여의 적정성이 있음

○ 신청약제는 “WHO 기능분류 Ⅱ-Ⅲ 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ) 성인 환자의 장기 치료”에 허가받은 약제로, 대체약제보다 열등하다고 보기 어렵고, 투약비용이 대체약제보다 저렴하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상 생략기준금액([redacted]) 이하로 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청약제는 “WHO 기능분류 Ⅱ-Ⅲ 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ) 성인 환자의 장기 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 iloprost, treprostinil 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청약제는 “WHO 기능분류 Ⅱ-Ⅲ 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ) 성인 환자의 장기 치료”에 허가받은 경구제로, 선택적 IP prostacyclin 수용체 작용제임[1].
- 신청약제는 교과서[2)3)4)5)] 및 임상진료지침[6)]에서 “WHO 기능분류 Ⅱ-Ⅲ 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ) 성인 환자의 장기 치료”에 단독요법 혹은 병용요법으로 사용하도록 추천되고 있음.
  - 2015 ESC/ERS[7)] 임상진료지침에 따르면, 신청약제는 WHO 기능분류 Ⅱ-Ⅲ 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ)에서 단독요법으로 권고되며(Ⅰ-B), ERA 및/또는 PDE-5i에 순차적 병용요법으로 추천됨(Ⅰ-B).
- [체계적 문헌 고찰][8)] 폐동맥고혈압 약제의 효과 비교에 대한 체계적 문헌고찰 및 네트워크 메타분석 문헌에서 폐동맥고혈압 약제 중 사망률, 6MWD, PAH 관련 입원, 이상반응으로 인한 중단에 대한 효과 비교 결과,
  - PO/INH prostacyclin (PCA; treprostinil (PO/INH), iloprost INH) 대비 신청약제의

효과는 통계적으로 유의한 차이가 없었음.

- IV/SC PCA (treprostinil (IV/SC), epoprostenol IV) 대비 신청약제의 효과는 6MWD, PAH 관련 입원, 이상반응으로 인한 중단에서 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 사망률의 경우 RR이 2.75 (95% CI 1.18, 6.40)으로 나타남[9].

- [GRIPHON][10] 폐동맥고혈압 성인 환자(n=1,156)를 대상으로 다기관, 이중맹검, 무작위 배정, 평행군, 위약대조 3상 임상시험을 수행하였으며, 1차 평가지표는 복합 평가변수로서 사망 또는 폐동맥고혈압으로 인한 합병증을 평가함[11].

- 1차 평가지표 사건은 397명에서 발생하였으며(신청약제군 27.0%, 위약군 41.6%), 신청약제군에서 1차 평가지표 사건에 대한 위험비는 0.60으로 나타남(HR in the selexipag group as compared with the placebo group, 0.60; 99% CI, 0.46 to 0.78; P<0.001).

○ 비용 효과성

- 허가사항, 급여기준, 교과서, 임상진료지침, 학회의견 등을 참고하여, 동일 적응증인 폐동맥고혈압에 허가받은 유사 약리기전 약물인 iloprost, treprostinil, beraprost을 신청약제의 대체약제로 선정함[12].

- 신청약제는 대체약제보다 열등하다고 보기 어려우며, 신청약제의 1일 투약비용은 [redacted]원으로, 대체약제 가중 1일 투약비용인 [redacted]원 대비 저렴하므로 비용효과적임.

- 대체약제 가중평균가 및 약가협상생략기준금액을 반영한 신청약제의 단위 비용은 아래와 같음[13].

용량	신청약가	대체약제 가중평균가	약가협상생략기준금액
200㎍	[redacted]	[redacted]	[redacted]
400㎍	[redacted]	[redacted]	[redacted]
800㎍	[redacted]	[redacted]	[redacted]

○ 재정 영향[14]

- 해당 적응증의 대상 환자수[15]는 약 [redacted]명이며, 제약사 제출 예상사용량[16]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[17] 1차년도에 약 [redacted]억원, 3차년도에 약 [redacted]억원이 되고, iloprost, treprostinil, beraprost의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted]억원, 3차년도에 약 [redacted]억원이 절감될 것으로 예상됨[18].

※ 제약사 제출 예상 사용량 산출 시의 대상 환자수, 시장 점유율 등에 따라 변동 가능함.

○ 제외국 등재 현황

- 신청약제 중 200㎍, 400㎍은 A7 국가 중 미국, 일본, 독일, 스위스, 영국, 800㎍은 미국, 독일, 스위스, 영국에 등재되어 있음[19].

Reference

1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Ch. 353 Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Related Disorders
2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Ch. 353 Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Related Disorders
3) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e. 2018. Chapter 31: Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension
4) Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease, 3e. 2018. Ch. 68 Idiopathic Pulmonary Hypertension p670-677
5) CURRENT Diagnosis & Treatment: Cardiology, 5e. 2017. Chapter 30 Pulmonary Hypertension
6) 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and teratment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2016;37(1):67-119.
7) European Society of Cardiology (ESC), European Respiratory Society (ERS)
8) Jain S, et al. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Chest. 2017;151(1):90-105.

9) 해당 비교결과는 대체약제에 포함되지 않은 epoprostenol의 결과가 포함된 것이므로, 이를 근거로 대체약제 대비 신청약제의 효과가 열등하다고 판단키는 곤란함.

10) Sitbon O, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2015;373(26):2522-33.

11) The primary end point was a composite of death from any cause or a complication related to pulmonary arterial hypertension up to the end of the treatment period (defined fo each patient as 7 days after the date of the last intake of selexipag or placebo).
12) 허가사항 및 급여기준(안)을 고려 시 원발성(특발성) 폐동맥고혈압인 경우 iloprost, treprostinil, beraprost와 모두 대체가능하나, 그 외 유전성, 결합조직질환과 연관된, 선천성 심장질환과 연관된 폐동맥고혈압의 경우 iloprost, treprostinil과 대체가능할 것으로 판단됨.
13) [redacted]
14) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
15) 2014-2016년도 EDI 청구 환자수[iloprost, treprostinil를 처방받은 환자수 + [redacted]으로 beraprost를 처방받은 환자수]에서 연평균성장률(CAGR)을 산출하여 당해년도(2017년도) 기준 대상 환자수를 산출함.
16) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
200mcg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
400mcg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
800mcg	[redacted]	[redacted]	[redacted]

17) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 용량별 약가
18) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.

재정증감액 = (신청약가-대체약제의 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량

19) 프랑스의 경우 약가책자를 발간하는 회사의 인터넷 자료(http://www.evidal.fr)에 제품이 수재되어 있으나 약가는 검색되지 않음.