업트라비정200,400,800마이크로그램(악텔리온파마수티컬즈코리아(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 selexipag 0.2, 0.4, 0.8mg
제형 및 성상	밝은 노란색(200㎍), 빨간색(400㎍), 초록색(800㎍)의 원형 필름코팅정
효능·효과	WHO 기능분류 II-III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ) 성인 환자의 장기 치료. 이 약은 특발성 폐동맥고혈압, 유전성 폐동맥고혈압, 결합조직질환과 연관된 폐동맥고혈압, 선천성 심장질환과 연관된 폐동맥고혈압 환자에서 유효성이 입증되었다.
용법·용량	이 약은 폐동맥 고혈압 환자에 대한 치료경험이 있는 의사에 의해 치료를 시작하고 모니터링해야 한다. 이 약은 엔도텔린 수용체 길항제(ERA) 및/또는 포스포디에스테라제-5(PDE-5) 억제제와의 병용요법 또는 단독요법으로 투여할 수 있다. 이 약의 초기 용량은 1회 200㎍씩 1일 2회, 12시간 간격으로 투여한다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 식사와 함께 복용 시 내약성이 개선될 수 있다. 보통 최대 내약용량(1회 1600㎍씩 1일 2회 투여)에 도달할 때까지 1주 간격으로 증량(1회 200㎍씩, 1일 2회 투여)한다. 만약 환자가 내약할 수 없는 용량에 도달할 경우, 이전 내약 용량으로 감량한다. 이 약은 나누거나, 으깨거나, 씹지 않아야 하며, 일정량의 물과 함께 삼킨다. • 투여를 놓친 경우 다음 용량을 6시간 이내에 복용해야 하는 경우를 제외하고 투여를 놓친 경우, 가능한 빨리 복용한다. 3일 이상 투여를 놓친 경우, 저용량으로 투여를 다시 시작하여 재적정한다. • 간장애 환자 경증의 간장애(Child-Pugh 분류 A) 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다. 중등도의 간장애(Child-Pugh 분류 B) 환자의 초기용량은 1일1회 200㎍이다. 200㎍씩 1주 간격으로 환자의 내약성에 따라 증량한다. 중증의 간장애(Child-Pugh 분류 C) 환자에 대한 투여는 피한다.
의약품 분류	214 (혈압강하제): 전문, 희귀의약품
품목허가일	2016년 5월 11일

나. 임상적 유용성

(1) 현행치료 및 약제특성

▢ 현행치료

○ 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and teratment of pulmonary hypertension[1)]

1. Definitions and classifications

- 폐고혈압(Pulmonary hypertension, PH)은 우심장도관술(right heart catheterization, RHC)로 평가된 안정 시, 평균 폐동맥압이 25mmHg 이상 증가한 것으로 정의됨.

- 폐고혈압의 임상적 분류는 유사한 임상 표현, 병리적 발견, 혈류역학적 특성 및 치료 전략에 따라 다섯 군으로 다양한 임상 상태를 분류하게 됨.

1. Pulmonary arterial hypertension
1.1 Idiopathic 1.2 Heritable 1.2.1 BMPR2 mutation 1.2.2 Other mutations 1.3 Drugs and toxins induced 1.4 Associated with: 1.4.1 Connective tissue disease 1.4.2 Human immunodeficiency virus (HIV) infection 1.4.3 Portal hypertension 1.4.4 Congenital heart disease (Table 6) 1.4.5 Schistosomiasis
1'. Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary haemangiomatosis
1'.1 Idiopathic 1'.2 Heritable 1'.2.1 EIF2AK4 mutation 1'.2.2 Other mutations 1'.3 Drugs, toxins and radiation induced 1'.4 Associated with: 1'.4.1 Connective tissue disease 1'.4.2 HIV infection
1''. Persistent pulmonary hypertension of the newborn

1) 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and teratment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2016;37(1):67-119.

2. Pulmonary arterial hypertension (group 1)

2.1. Evaluation of severity

2.1.1 Clinical parameters, imaging and haemodynamics

- 세계보건기구 기능분류(World Health Organization functional class, WHO-FC)는 진단 시 뿐만 아니라, 추적관찰기간까지 생존기간의 가장 강력한 예측인자로 남아있음.

Web Table V Functional classification of pulmonary hypertension modified after the NYHA functional classification according to the WHO 1998.[9]

Class I – Patients with pulmonary hypertension but without resulting limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue dyspnoea or fatigue, chest pain or near syncope.
Class II – Patients with pulmonary hypertension resulting in slight limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Ordinary physical activity causes undue dyspnoea or fatigue, chest pain or near syncope.
Class III – Patients with pulmonary hypertension resulting in marked limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Less than ordinary activity causes undue dyspnoea or fatigue, chest pain or near syncope.
Class IV – Patients with pulmonary hypertension with inability to carry out any physical activity without symptoms. These patients manifest signs of right heart failure. Dyspnoea and/or fatigue may even be present at rest. Discomfort is increased by any physical activity.

NYHA = New York Heart Association; WHO = World Health Organization.

2.1.2 Treatment goals and follow-up strategy

- 폐동맥고혈압(Pulmonary arterial hypertension, PAH) 환자에서 종합적인 치료 목표는 보통 좋은 운동능력, 좋은 삶의 질, 좋은 우심실(right ventricle/ventricular, RV) 기능, 낮은 사망위험과 연관된 위험도가 낮은 상태에 도달하는 것임.
- 환자 대부분에서, 이는 정상에 근접하거나 정상 범주인 6분 보행거리(6-minute walking distance, 6MWD)가 동반되는데, 6MWD의 여러 치료 목표는 380, 440, 500m 초과를 포함하여 제안되었으며, 현재 임상진료 지침에서 폐고혈압 5번째 세계 학회 동안 제안된 >440m의 경계가 채택됨.

2.2 Therapy

- 폐동맥고혈압 환자의 치료 과정은 단순한 약제 처방만으로 고려할 수 없으며, 초기 중증도의 평가 및 순차적 치료반응을 포함한 복합적인 전략으로 특징지어짐.

  (1) 초기 접근은 일반적 방법(신체활동, 임신, 감염 예방, 여행 등),지지요법(경구 항응고제, 이뇨제, 산소, digoxin), 전문가에게 진료, 만성 CCB 치료의 지시를 위한 급성 혈관반응성 시험을 포함함.

  (2) 두 번째 단계는 고용량 CCB 혹은 PAH에 승인된 약물의 치료 개시를 포함함.

  (3) 세 번째 단계는 초기 치료 전략의 반응에 관계됨. 반응이 불충분할 경우, 승인된 약물의 병용 및 폐 이식이 제안됨.

2.2.1 Specific drug therapy

2.2.1.1 Prostacyclin analogues and prostacyclin receptor agonists

- Selexipag
  - 경구로 투여 가능하며 선택적 prostacyclin IP 수용체 작용제임.
  - 폐동맥고혈압 환자(receiving stable ERA and/or PDE-5i therapy)의 pilot RCT에서 Selexipag은 17주 후에 PVR이 감소하였음.
  - Event-driven 3상 임상시험에서 baseline 시점에 투여하는 약제가 없거나 ERAs and/or PDE-5i를 투여하고 있는 환자 1,156명에서 Selexipag를 복용한 환자의 composite morbidity and mortality endpoint가 Placebo군과 비교하여 40%까지 감소함(HR 0.60, P<0.0001).
  - Selexipag을 PAH의 단독요법에서 WHO FC II-III에 사용가능함(권고등급 I, 근거강도 B).

Table 19 Recommendations for efficacy of drug monotherapy for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class. The sequence is by pharmacological group, by rating and by alphabetical order

Measure/treatment			Class[a]-Level[b]						Ref.[c]
			WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV		
Calcium channel blockers			I	C[d]	I	C[d]	-	-	84,85
Endothelin receptor antagonists	Ambrisentan		I	A	I	A	IIb	C	194
	Bosentan		I	A	I	A	IIb	C	196–200
	Macitentan[e]		I	B	I	B	IIb	C	201
Phosphodiesterase type 5 inhibitors	Sildenafil		I	A	I	A	IIb	C	205–208
	Tadalafil		I	B	I	B	IIb	C	211
	Vardenafil[g]		IIb	B	IIb	B	IIb	C	212
Guanylate cyclase stimulators	Riociguat		I	B	I	B	IIb	C	214
Prostacyclin analogues	Epoprostenol	Intravenous[e]	-	-	I	A	I	A	220–222
	Iloprost	Inhaled	-	-	I	B	IIb	C	229–231
		Intravenous[g]	-	-	IIa	C	IIb	C	232
	Treprostinil	Subcutaneous	-	-	I	B	IIb	C	233
		Inhaled[g]	-	-	I	B	IIb	C	237
		Intravenous[f]	-	-	IIa	C	IIb	C	234
		Oral[g]	-	-	IIb	B	-	-	238–240
	Beraprost[g]		-	-	IIb	B	-	-	218
IP receptor agonists	Selexipag (oral)[g]		I	B	I	B	-	-	241,248

2.2.2 Combination therapy

- 두 가지 이상의 계열 약물을 동시에 사용하는 병용요법은 전신 고혈압과 심부전 치료에 성공적임.
- 질병과 관련된 서로 다른 세 가지의 기전의 약제(prostacyclin pathway (prostanoids), endothelin pathway (ERAs), NO pathway (PDE5is and sGCs))가 있으므로 PAH의 관리에도 효과적인 치료 옵션임.
- 병용요법에 대한 최근 메타분석 연구에서 6개의 RCT, 858명의 환자가 포함되었음. Control군과 비교했을 때 병용요법은 임상적인 악화의 위험을 감소시켰고(RR 0.48, 95% CI 0.26-0.91), 6MWD를 유의하게 증가시켰으며(22m), 평균 PAP(폐동맥압), RAP(우심방압), PVR(폐혈관 저항)을 감소시킴.
- 병용요법은 순차적으로 또는 처음부터 사용될 수 있음.
- 순차적인 병용요법은 RCT나 실제 임상현장에서 널리 사용되어져 온 전략임. 단일요법에서 시작하여 악화가 일어나면 두 번째, 세 번째 약제를 추가함

▢ **약제 특성**

○ 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.

- 신청약제는 “WHO 기능분류 II-III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 성인 환자의 장기 치료”에 허가받은 경구제로, 선택적 IP prostacyclin 수용체 작용제임[7)].

(2) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청약제는 교과서[8)9)10)11)] 및 임상진료지침[12)]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[13)] 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).

(3) 임상시험 결과

▢ 신청품의 임상문헌으로 체계적 문헌 고찰 1편, 무작위 대조군 시험 1편이 검색됨.

○ **[체계적 문헌 고찰]**[14)] 폐동맥고혈압 약제의 효과 비교에 대한 체계적 문

---

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) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Ch. 353 Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Related Disorders

8) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018. Ch. 353 Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Related Disorders

9) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e. 2018. Chapter 31: Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

10) Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease, 3e. 2018. Ch. 68 Idiopathic Pulmonary Hypertension p670-677

11) CURRENT Diagnosis & Treatment: Cardiology, 5e. 2017. Chapter 30 Pulmonary Hypertension

12) 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and teratment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2016;37(1):67-119.

13) European Society of Cardiology (ESC), European Respiratory Society (ERS)

헌고찰 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[15].

Pooled Risk Ratio for Discrete Outcomes and Weighted Mean Difference for Continous Outcomes Based on Combined Direct and Indirect Evidence from Network Meta-Analysis

Pharmacological intervention	Mortality RR (95% CI)	6MWD WMD (95% CI)	PAH-related hospitalization RR (95% CI)	Adverse events leading to discontinuation RR (95% CI)
Compared against PO/INH PCA				
IV/ SC PCA	0.63 (0.25,1.58)	21.86 (-0.79,44.50)	0.55 (0.04,7.18)	0.91 (0.26,3.20)
Riociguat	0.41 (0.07,2.35)	10.34 (-19.76,40.43)	0.14 (0.01,1.55)	**0.17 (0.05,0.54)**
ERA + PDE5i	0.74 (0.18,3.04)	**40.19 (11.47,68.91)**	**0.23 (0.06,0.82)**	**0.33 (0.13,0.87)**
Selexipag	1.73 (0.71,4.20)	2.37 (-24.19,28.94)	0.82 (0.29,2.32)	0.69 (0.29,1.62)
Compared against IV/SC PCA				
Riociguat	0.65 (0.12,3.66)	-11.52 (-43.40,20.36)	0.25 (0.01,7.13)	**0.19 (0.04,0.85)**
ERA + PDE5i	1.17 (0.29,4.71)	18.33 (-10.94,47.61)	0.42 (0.03,5.84)	0.37 (0.09,1.45)
Selexipag	**2.75 (1.18,6.40)**	-19.48 (-46.67,7.71)	1.49 (0.12,18.76)	0.76 (0.20,2.80)

14) 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.

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

○ [GRIPHON][16] 폐동맥고혈압 성인 환자(n=1,156)를 대상으로 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 평행군, 위약대조 3상 임상시험을 수행하였으며, 1차 평가지표는 복합 평가변수로서 사망 또는 폐동맥고혈압으로 인한 합병증을 평가함[17].

- 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)(Fig. 2).

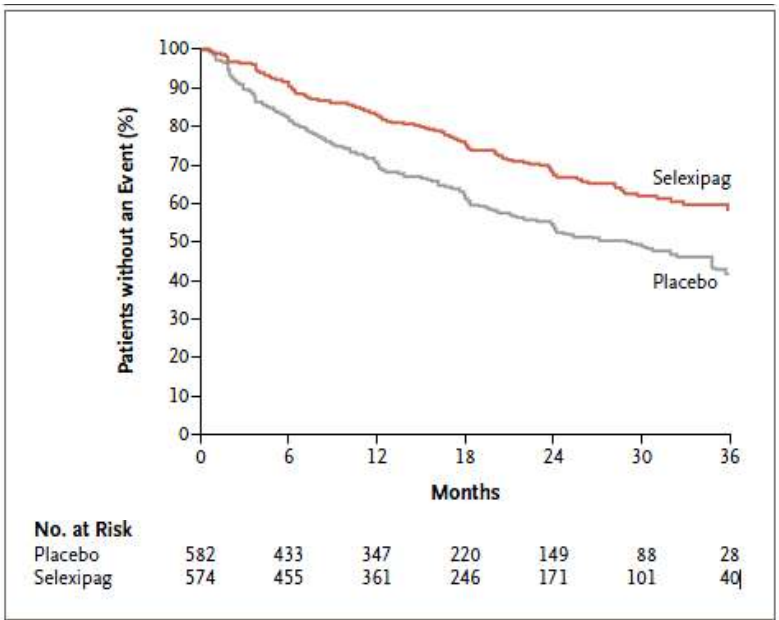


Figure 2. Primary Composite End Point.

Shown are Kaplan–Meier curves for the primary composite end point of death (from any cause) or a complication related to pulmonary arterial hypertension (disease progression or worsening of pulmonary arterial hypertension that resulted in hospitalization, initiation of parenteral prostanoid therapy or long-term oxygen therapy, or the need for lung transplantation or balloon atrial septostomy) up to the end of the treatment period (defined for each patient as 7 days after the date of the last intake of selexipag or placebo) in the selexipag and placebo groups. A significant treatment effect in favor of selexipag versus placebo was observed (hazard ratio, 0.60; 99% CI, 0.46 to 0.78; P<0.001 with the use of a one-sided log-rank test). The analysis took into account all available data, whereas the Kaplan–Meier curve is truncated at 36 months.

- 1차 평가지표 관련 신청약제의 효과는 기저 시 치료 유무와 관계없이 하위군별로 유사하였음(Fig. S5).

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

17) 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).

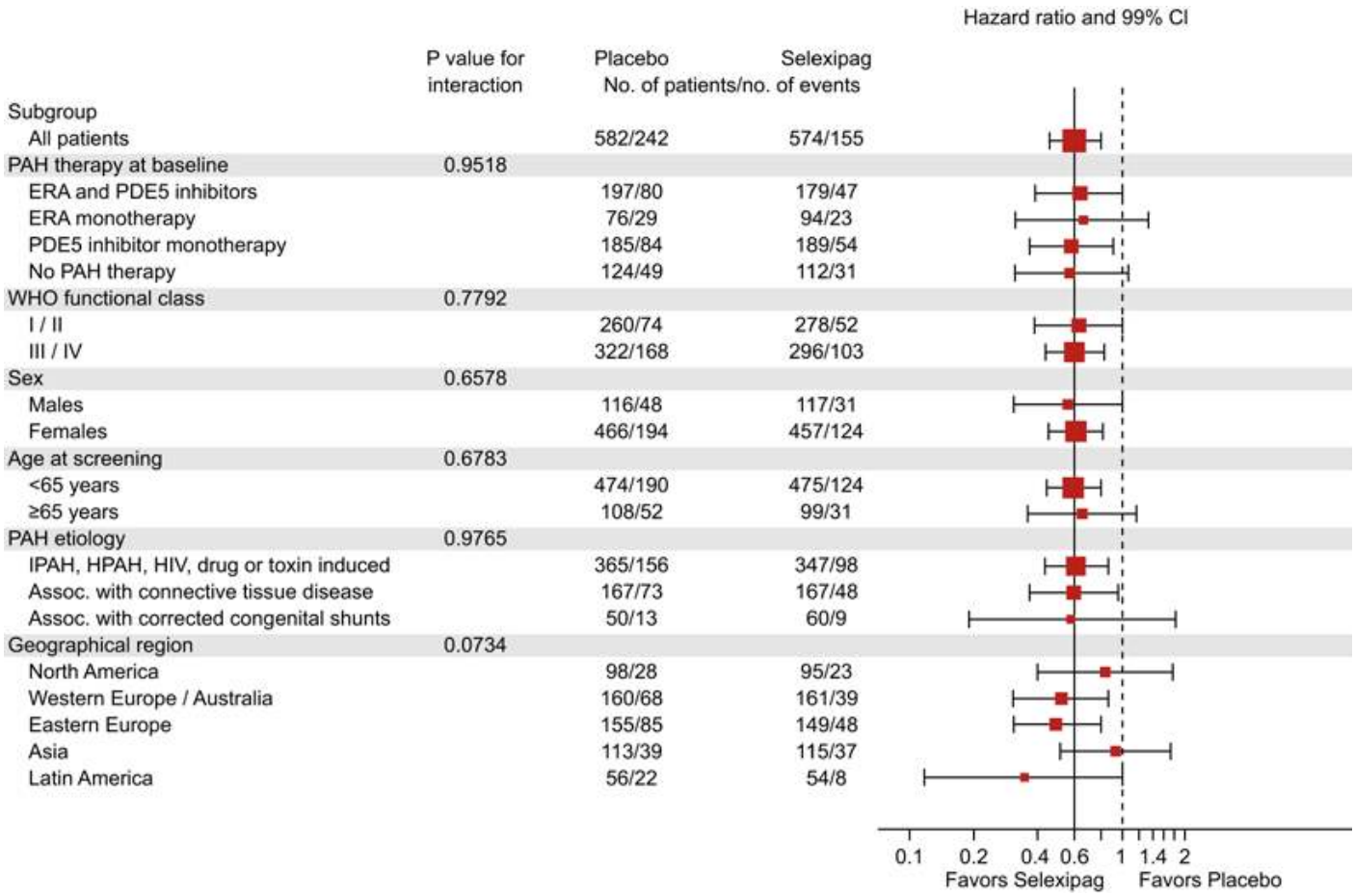


Figure S5. Effect of Selexipag on the Primary Composite End Point by Prespecified Subgroup.
Shown is the forest plot for the primary composite end point of death (from any cause) or a complication related to pulmonary arterial hypertension (disease progression, or worsening of pulmonary arterial hypertension that resulted in hospitalization, initiation of parenteral prostanoid therapy or long-term oxygen therapy, or the need for lung transplantation or balloon atrial septostomy) up to the end of the treatment period in the selexipag and placebo groups, according to prespecified subgroups. A consistent treatment effect was observed across prespecified subgroups: pulmonary arterial hypertension therapy at baseline, WHO functional class at baseline, sex, age at screening, pulmonary arterial hypertension etiology, and geographical region. The vertical solid line references the overall treatment effect.

- 2차 평가지표 결과 중, 시험 마지막까지 보고된 사망(from any cause)은 신청약제군 100명 및 위약군 105명이었음.
- 안전성 평가결과, 위약군 7.1% 및 신청약제군 14.3%가 이상반응으로 인해 시험 레지멘을 중단하였으며, 신청약제군에서 가장 흔하게 나타난 이상반응은 두통, 설사, 오심, 턱 통증이었으며, 이는 알려진 prostacyclin의 이상반응과 일관됨.

Table 2. End Points Related to Pulmonary Arterial Hypertension and Death.*

End Point	Placebo (N=582)	Selexipag (N=574)	Hazard Ratio (99% or 95% CI)†	P Value‡
	no. of patients (%)			
Primary end point: composite of death or a complication related to PAH up to the end of the treatment period§				
All events	242 (41.6)	155 (27.0)	0.60 (0.46–0.78)	<0.001
Hospitalization for worsening of PAH	109 (18.7)	78 (13.6)		
Disease progression	100 (17.2)	38 (6.6)		
Death from any cause	18 (3.1)	28 (4.9)		
Initiation of parenteral prostanoid therapy or long-term oxygen therapy for worsening of PAH	13 (2.2)	10 (1.7)		
Need for lung transplantation or balloon atrial septostomy for worsening of PAH¶	2 (0.3)	1 (0.2)		
Secondary end point: death due to PAH or hospitalization for worsening of PAH up to the end of the treatment period§‖				
All events	137 (23.5)	102 (17.8)	0.70 (0.54–0.91)	0.003
Hospitalization for worsening of PAH	123 (21.1)	86 (15.0)		
Death due to PAH	14 (2.4)	16 (2.8)		
Secondary end point: death up to the end of the study‖**				
Death due to PAH	83 (14.3)	70 (12.2)	0.86 (0.63–1.18)	0.18
Death from any cause	105 (18.0)	100 (17.4)	0.97 (0.74–1.28)	0.42

(4) 학회의견

○ 관련 학회에서는 신청약제가 장기간 대규모 임상시험을 통해, 사망률과 이환율의 개선 효과를 보여준 유일한 prostacyclin 경구용 약제일 뿐만 아니라, 기존의 prostacyclin 제제들이 갖고 있던 복용의 편의성을 개선시킨 약제로서, 국내 폐동맥고혈압 환자에게도 보다 나은 치료의 기회를 제공하고 삶의 질을 개선시킬 수 있다는 측면에서 본 약제의 급여화가 반드시 필요하다는 의견을 제시함[18].

(5) 진료상 필수여부

○ 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.

18) 대한류마티스학회([redacted]), 대한결핵및호흡기학회([redacted])

(6) 급여기준 검토결과

▢ 약제급여기준 소위원회 (일자: 2017년 9월 20일)

○ 업트라비정 200, 400, 800μg (Selexipag 200, 400, 800μg)

- 국내·외 허가사항, 교과서, 가이드라인, 임상논문, 학회의견, 관련 급여기준 등을 참조하여 논의한 결과,
  - 교과서[19)20)21)22)23)24)]에서 해당 약제를 폐동맥고혈압 치료에 사용가능한 Prostacyclin 계열 약제 중 하나로 언급하고 있음.
  - 가이드라인[25)26)]에서는 해당 약제를 WHO 기능분류 II, III 단계의 폐동맥고혈압에 단독요법 및 기존 치료를 받고 있는 환자에서의 순차적 병용요법으로 권고함.
  - 임상 논문[27)]에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 사망·이환(질환진행, 입원 등) 종합지표 발생 위험의 감소를 입증하였음.
  - 관련 학회[28)29)30)31)]에서 사망·이환의 개선을 보여준 PC계열 약제로 차별되는 임상적 유용성과 편의성 측면의 장점이 있으며 병용치료에 반드시 필요한 약제로 급여화가 필요하다는 의견을 제시하였음.
  - 제외국 평가 결과 비교약제와의 상대적 유용성, 비용효과성 분석의 어려움 등을 이유로 1·2차 치료제 투여에도 조절되지 않은 경우로 권고[32)]하거나 비급여[33)34)]로 평가됨.
  - 추가 제출된 SR & Network Meta 분석 문헌[35)]에서 동 약제는 여러

---

19) Basic Concepts in Pharmacology. 5th ed. 2017.

20) Kumar and Clark's Clnical Medicine. 9th ed. 2017.

21) Cardiology Secrets. 5th ed. 2018.

22) Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease. 3th ed. 2018.

23) Ferri's Clinical Advisor. 2018.

24) Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. 2018.

25) 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.

26) Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie, 2016

27) Sitbon et al. N Engl J Med 2015;373:2522-33

28) 대한고혈압학회([redacted])

29) 대한심장학회([redacted])

30) 대한결핵및호흡기학회([redacted])

31) 대한류마티스학회([redacted])

32) CADTH(2016.10.)

33) PBAC(2016.03., 2017.03.)

34) SMC(2017.07.)

35) Jain et al. Comparative Effectiveness of Pharmacological Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systemic

평가변수에서 비교약제와 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았음. 간접비교 자료로 불확실성이 있으나 중증, 희귀 질환 특성상 추가 RCT 진행 등 충분한 근거 생산이 어려운 점 등을 고려하여 근거로 채택 가능하며 PC 계열의 경구제로 기존 타 계열 약제에 반응이 충분치 않은 환자에게 유용한 병용 치료 Option이 될 수 있다고 논의됨.

- 급여기준(안)은 허가사항, 신청품의 필요도, 임상시험 등을 고려하여 WHO 기능분류 단계 III에 해당하는 폐동맥 고혈압 환자 중 ERA 및/또는 PDE-5i 약제에 반응하지 않는 환자에서의 순차적 병용투여(Sequential combination)를 원칙으로 하며 단독투여는 두 계열 약제 모두에 금기인 경우에 한해 급여 인정키로 함.

– 따라서 동 약제는 아래와 같이 허가사항 범위 내에서 급여 인정함이 타당할 것으로 사료됨.

– 아 래 –

<table>
<tr><th>구 분</th><th>세부인정기준 및 방법</th></tr>
<tr><td>[214]

Selexipag
경구제 (품명:
업트라비정
200μg, 400μg,
800μg)</td><td>허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.
– 아 래 –
가. 대상환자
WHO 기능분류 단계 III에 해당하는 WHO Group I 폐동맥 고혈압 환자 중 다음 질환으로 진단이 확인된 환자로서 ERA 및/또는 PDE-5 inhibitor 폐동맥 고혈압 약제에 반응이 충분하지 않거나 ERA 및 PDE-5 inhibitor 폐동맥 고혈압 약제에 모두 금기인 경우
– 다 음 –
1) 특발성 폐동맥 고혈압(Idiopathic pulmonary arterial hypertension)
2) 유전성 폐동맥 고혈압(Heritable pulmonary arterial hypertension)
3) 결합조직질환과 연관된 폐동맥 고혈압(Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disorders)
4) 선천성 심장질환과 연관된 폐동맥 고혈압(Pulmonary arterial hypertension associated with corrected simple congenital heart disease)

나. 투여방법
1) ERA 및/또는 PDE-5 inhibitor 폐동맥 고혈압 약제를 최소 3개월 이상 투여 후 임상적 반응이 충분하지 않을 때(다음의 ①~④항 소건 중 최소 1개와 ⑤~⑨항 중 최소 1개를 모두 만족), 기존 사용 약제에 동 약제의 순차적 병용투여(Sequential combination)를 인정함.
– 다 음 –
<table><tr><th>지표</th><th>기준</th></tr></table></td></tr>
</table>

Review and Network Meta-Analysis. Chest. 2017;151(1):90-105

① 우심실부전의 임상적 증거 (clinical evidence of RV failure)	있음
② 증상진행의 속도 (Rate of progression of symptoms)	빠름
③ 실신 (Syncope)	있음
④ WHO 기능분류(WHO-FC)	IV단계
⑤ 6분 보행거리(6MWT)	300m 미만
⑥ 운동부하심폐검사 (Cardio-pulmonary exercise testing)	Peak O_2 consumption<12mL/min/kg
⑦ BNP/NT-proBNP plasma levels	1800 이상
⑧ 심초음파검사소견 (Echocardiographic findings)	Pericardial effusion 또는 TAPSE<1.5cm
⑨ 혈류역학검사지표 (Hemodynamics)	RAP>15mmHg 또는 CI<=2.0L/mim/m^2

2) ERA 및 PDE-5 inhibitor 폐동맥 고혈압 약제에 모두 금기인 경우 단독투여를 인정하며, 투여소견서를 첨부하여야 함
3) 치료 효과에 대해 정기적인 평가가 이루어져야 하며, 허가사항 중 주의사항(약물상호작용, 부작용 등)을 고려하여 투여하여야 함.

다. 비용 효과성

(1) 대체약제의 선정

○ 신청약제는 “WHO 기능분류 II-III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ) 성인 환자의 장기 치료”에 병용요법 또는 단독요법으로 허가 받은 경구제임.

- 신청약제의 급여기준(안)에 따르면, “WHO 기능분류 단계 III에 해당하는 WHO Group Ⅰ 폐동맥고혈압 중 특발성, 유전성, 결합조직질환과 연관된, 선천성 심장질환과 연관된 폐동맥고혈압 환자”를 대상으로

  1) ERA 및/또는 PDE-5 inhibitor 폐동맥고혈압 약제에 반응이 충분하지 않을 경우, 기존 사용 약제에 순차적 병용투여 또는

  2) ERA 및 PDE-5 inhibitor 폐동맥고혈압 약제에 모두 금기인 경우 단독투여를 인정함.

가. 대상환자

WHO 기능분류 단계 III에 해당하는 WHO Group Ⅰ 폐동맥 고혈압 환자 중 다음 질환으로 진단이 확인된 환자로서 ERA 및/또는 PDE-5 inhibitor 폐동맥 고혈압 약제에 반응이 충분하지 않거나 ERA 및 PDE-5 inhibitor 폐동맥 고혈압 약제에 모두 금기인 경우

- 다 음 -

1) 특발성 폐동맥 고혈압(Idiopathic pulmonary arterial hypertension)
2) 유전성 폐동맥 고혈압(Heritable pulmonary arterial hypertension)
3) 결합조직질환과 연관된 폐동맥 고혈압(Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disorders)
4) 선천성 심장질환과 연관된 폐동맥 고혈압(Pulmonary arterial hypertension associated with corrected simple congenital heart disease)

나. 투여방법

1) ERA 및/또는 PDE-5 inhibitor 폐동맥 고혈압 약제를 최소 3개월 이상 투여 후 임상적 반응이 충분하지 않을 때(다음의 ①~④항 소견 중 최소 1개와 ⑤~⑨항 중 최소 1개를 모두 만족), 기존 사용 약제에 동 약제의 순차적 병용투여(Sequential combination)를 인정함.
2) ERA 및 PDE-5 inhibitor 폐동맥 고혈압 약제에 모두 금기인 경우 단독투여를 인정하며, 투여소견서를 첨부하여야 함

○ 국내에서 “폐동맥고혈압”에 허가 및 등재된 약제는 iloprost (inhaled), treprostinil (sc, iv), bosentan, ambrisentan, macitentan, sildenafil 등이 사용되고 있으며, “원발성 폐고혈압증[36]”에 beraprost가 허가 및 등

36) primary pulmonary hypertension 또는 특발성(idiopathic) 폐동맥고혈압

재되어 있음.

- 신청약제는 ERA 및/또는 PDE-5 inhibitor 폐동맥고혈압 약제에 반응이 충분하지 않거나, 모두 금기일 때 사용이 가능하며, bosentan, ambrisentan, macitentan은 ERA 계열, sildenafil은 PDE-5 계열 제제임.
- 신청약제는 IP receptor agonist로, 유사 작용기전(prostacyclin, prostacyclin analog)으로 iloprost, treprosinil, beraprost가 등재되어 있음.

○ 2015 ESC/SRS 임상진료지침[37]에 따르면, "WHO 기능분류 단계 III에 해당하는 WHO Group Ⅰ 폐동맥 고혈압 환자"의 단독요법으로 calcium channel blocker, endothelin receptor antgonist (ERA), phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE-5), prostacyclin analogue, IP receptor agonist 계열 제제가 권고됨.

- 대상 환자에서 신청약제는 단독 및 병용요법 모두 Ⅰ-B 수준으로 권고되며, 유사 작용기전을 가진 약제 중 iloprost는 단독요법 Ⅰ-B, 병용요법 Ⅱb-B 수준, treprosinil은 단독요법 Ⅰ-B (sc), Ⅱa-C (iv) 수준, beraprost는 단독요법 Ⅱb-B 수준으로 권고됨.

○ 관련 학회의견[38]에 따르면, 신청약제는 IP receptor agonist로서 prostacyclin 제제와는 다른 작용기전을 가지나, 최종적으로는 prostacyclin pathway에 관여하므로, 신청약제의 대체약제로서 유사 작용기전 약물인 iloprost, treprostinil이 적절하다는 의견을 제시함.

- 유사 작용기전 약물 중 하나인 beraprost에 대해서는 폐동맥고혈압 아형 중 원발성(특발성) 폐고혈압에서만 허가되어 있으며, 중증의 증상을 갖는 환자 등에서는 효과가 없을 수 있다고 명시되어 있어, 신청약제의 대체약제로서 적절치 않다는 의견을 제시함.
- 그러나, ESC/SRS 임상진료지침에서 beraprost 단독투여를 권고하며(낮은 근거수준, Ⅱb-B), 2016년 청구량 분석 시 원발성 폐고혈압에서 높은 청구 비중을 나타냄[39].

○ 상기 사항들을 모두 고려 시, 신청약제는 유사 작용기전 약물인

---

37) 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and teratment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2016;37(1):67-119.

38) 대한결핵및호흡기학회([redacted]), 대한심장학회([redacted]), 대한류마티스학회([redacted])

39) 4단 상병코드 I270(원발성 폐동맥고혈압)인 beraprost 청구량에서 신청약제의 급여범위인 WHO 기능분류 Ⅲ 단계에 해당하는 비율을 적용함[WHO functional class (I/II/III/IV: 21.8/34.9/38.4/5.0(%)), Chung WJ, et al. Baseline Characteristics of the Korean Registry of Pulmonary Arterial Hypertension. J Korean Med Sci. 2015;30:1429-38.

	beraprost	iloprost	treprosinil
WHO FC 비율을 반영한 원발성 폐동맥고혈압의 보정 청구량	[redacted]	[redacted]	[redacted]

“iloprost, treprostinil, beraprost” 등과 대체가능할 것으로 판단됨.

- 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.

(2) 제외국 등재 현황

○ 신청약제 중 200㎍, 400㎍은 A7 국가 중 미국, 일본, 독일, 스위스, 영국, 800㎍은 미국, 독일, 스위스, 영국에 등재되어 있음[40].

○ 제외국 평가결과

- CEDAC에서는 WHO 기능분류 II-III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압 성인 환자의 장기 치료에 급여를 권고하고 있으며, SMC, PBAC에서는 권고되지 아니함.

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