

약제 요양 급여의 적정성 평가 결과

dabigatran etexilate 110mg, 150mg
(프라닥사캡슐 110mg, 150mg, 한국베링거인겔하임)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 캡슐 중 dabigatran etexilate 110, 150mg

☐ **효능 효과 :**

- 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의 일**

2011년 제14차 약제급여평가위원회 : 2011년 11월 17일

2012년 제 8차 약제급여평가위원회 : 2012년 7월 26일(재평가)

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2011년 10월 31일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

□ 1차 평가 결과(2011년 제14차 약제급여평가위원회)

○ 비급여

- 신청품은 “비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소”에 허가받은 약제로, 고위험군 비판막성 심방세동 환자에서 와파린을 사용할수 없는 경우 임상적 필요성이 인정되고 대체약제 대비 효과면에서 개선되었으나, 대체약제 대비 투약비용이 고가로 이에 대한 경제성이 소명되지 아니하여 비용효과성이 불분명하므로 비급여함.

□ 최종 결과(2012년 제8차 약제급여평가위원회)

○ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소”에 허가받은 경구 항응고제로, 와파린을 사용할수 없는 환자에서 임상적 필요성이 있으며 대체 약제인 clopidogrel+aspirin 대비 뇌졸중 또는 전신색전증의 발생 등 임상적 유용성 개선이 인정되고, 경제성평가 결과 비용-효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음

- [REDACTED]

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 clopidogrel 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 경구 direct thrombin inhibitor 로서 고정 용량이며 warfarin에 비해 항응고 작용이 예측가능(일정)하여 정기적인 응고 모니터링이 필요하지 않음¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾
- 교과서 및 임상진료지침에서 비판막성 심방세동(Atrial Fibrillation) 환자의 뇌졸중 및 전신 색전증을 예방하기 위하여 warfarin의 대안으로 사용하도록 추천되고 있으며⁶⁾⁷⁾⁸⁾, 일부 가이드라인에서 와파린 보다 우선적으로 권고되고 있음⁹⁾

- 뇌졸중 고위험군 심방세동 환자에서 경구 항응고제가 적합하지 않거나 투여하지 않는 환자의 경우, aspirin 단독요법 보다는 aspirin+clopidogrel 병용요법이 우선적으로 권고됨¹⁰⁾
- 심방세동 환자¹¹⁾ 18,113명을 대상으로 2년간의 3상 비열등성 시험에서 dabigatran 110mg, 150mg 1일 2회(blinded)와 warfarin (INR 2-4, unblinded)을 비교한 결과, 일차 평가변수인 뇌졸중 또는 전신색전증의 발생율은 warfarin 1.69%(per year), dabigatran 110mg 1.53%(p< 0.001 for noninferiority), 150mg 1.11%(p<0.001 for superiority)였음¹²⁾
- 뇌졸중 예방 치료를 받은 심방세동 환자를 대상으로 용량-조절 VKA, aspirin 단독요법, aspirin+clopidogrel 등의 약제를 사용한 20개의 RCT를 네트워크 메타분석(NMA)을 수행하여 신청품인 dabigatran etexilate와 위약, 항응고제, 항혈소판제 등을 간접적으로 비교한 결과, 신청품 150mg BID는 모든 뇌졸중의 위험을 aspirin 단독요법 대비 63%(RR 0.37; 95% CI 0.20-0.69) 감소시키고, aspirin+clopidogrel 대비 61% (RR 0.39; 95% CI 0.21-0.72) 감소시켰음¹³⁾
- 중앙심사조정위원회에서는 신청품을 비판막성 심방세동 환자 중 고위험군에서 와파린을 사용할 수 없는 경우 급여 인정함이 타당하다는 의견을 제시하였으며¹⁴⁾, 관련 학회에서는 warfarin 복용이 부적절한 환자에서 신청품이 aspirin 또는 aspirin+clopidogrel 보다 우선적으로 선택되어야 한다는 의견을 제시함¹⁵⁾

○ 비용 효과성

- 동일 적응증에 급여 가능한 약제 중, 심방세동 환자에서 와파린이 적합하지 않은 경우 사용 가능한 aspirin, aspirin+clopidogrel 을 신청품의 대체약제로 선정함
 - [redacted] ¹⁶⁾
- 신청품의 일일 투약비용은 [redacted]원으로, 대체약제의 일일 투약비용인 [redacted]원 보다 고가임¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾
 - 대체약제에 동일성분 약제(aspirin)가 중복되고 현재 aspirin+clopidogrel 의 경우 환자 전액 부담으로 각 대안별 청구량 비중 확인이 어려우므로 대체약제 가중평균가 산출이 곤란함²⁰⁾
- 와파린을 사용할 수 없는 환자군에 대한 자료의 제한점 및 신청품의 효과 자료원²¹⁾을 대상 환자군에 적용 가능하다는 전문가²²⁾, 학회²³⁾ 의견 등을 고려시, 비교약제 (aspirin+clopidogrel) 대비 뇌졸중 및 전신색전증 감소 효과면에서 임상적 유용성 개선을 인정 가능하며, 소요비용이 고가로 경제성평가 대상에 해당함.
 - 경제성평가 결과 ICER는 약 [redacted]원/QALY, 약 [redacted]원/LYG 이고 불확실성을 고려한 ICER 범위는 약 [redacted]원/QALY 로 비용 효과비가 수용 가능함.

○ 재정 영향²⁴⁾

- 신청품의 투여대상 환자수는 ■■■명이고²⁵⁾ 제약사 제출 예상사용량²⁶⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 1~3차년도에 약 ■■■원이 되고²⁷⁾, aspirin 또는 aspirin+clopidogrel의 대체로 재정소요금액은 1~3차년도에 연간 약 ■■■원 증가될 것으로 예상됨²⁸⁾
 - 다만, 제약사에서 가정한 신청품의 접근성(■■■) 및 복약 순응도(■■■)는 과소 추정된 경향이 있으므로, 접근성 및 환자 순응도의 변동에 따라 등재 후 사용량 및 재정 소요금액은 큰 폭으로 증가할 가능성이 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 프랑스, 독일, 이태리, 영국 등에 등재되어있음.

Reference

- 1) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics> Section III. Modulation of Cardiovascular Function> Chapter 30.
- 2) Pharmacotherapy Update : 3/30/2011: Can You RE-LY on Dabigatran?
- 3) Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed. (2007) > Chapter 35 - ANTITHROMBOTIC THERAPY > Direct Thrombin Inhibitors
- 4) Bope: Conn's Current Therapy 2011, 1st ed.
- 5) 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline) : J. Am. Coll. Cardiol. 2011;57;223-242
- 6) Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed.(2011)
- 7) 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) : J. Am. Coll. Cardiol. 2011;57;1330-1337
- 8) Antithrombotic Therapy Supplement. 10th Edition, April 2011 : ICSI Health Care Guideline - Direct Thrombin Inhibitors
- 9) Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e531S-e575S*
- 10) Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e531S-e575S*
- 11) 선별당시 또는 6개월 이내 ECG 상 확인된 심방환자로서 다음 중 적어도 한가지의 위험인자를 가짐: 뇌졸중, 일과성허혈발작 기왕력자, LVEF 40% 미만, NYHA Class II 이상의 심부전 증상, 75세 이상 또는 65-74세 이면서 당뇨, 고혈압, 관상동맥질환을 동반
- 12) Varrone J et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J

Med. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. Epub 2009 Aug 30. (RE-LY)

13) Roskell et al. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation : A network meta-analyses and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. Thrombosis and Haemostasis 105.2/2011

14) 중앙심사조정위원회(일자: 2011년 10월 31일)

15) 대한뇌졸중학회 ■■■■■, 한국혈전지혈학회 ■■■■■

16) ■■■■■

17) 신청품의 단위비용은 신청가이며, 대체약제의 단위비용은 2011년도 주성분별 가중평균가 기준임. clopidogrel 제제의 가중평균가는 향후 기등재 목록정비에 의해 최종 인하 예정 가격을 기준으로 2011년도 연간 청구량으로 산출하였음 ($\sum(\text{상한금액} \times \text{청구량}) / \sum \text{청구량}$)

18) clopidogrel 허가사항 용법용량에 의하면 심방세동 환자에게 투여시 aspirin 75~100mg을 병용투여 하도록 되어있으므로, 허가용량 범위의 중간값을 기준으로 aspirin 100mg의 가중평균가를 적용함

19) 아스피린 허가사항 중 ‘혈전·색전 형성의 억제’에 대한 ‘용량(100~300mg)과 임상진료지침의 권고 용량(75~325mg)을 고려하여 용량 범위의 중간값인 200mg를 기준으로 함

20) 대체약제 가중평균가 산출시 위원회 별도 심의 사항 - 소량 청구품목이 다수 등재되어 있는 등 분석의 어려움이 있는 경우, 산출된 대체약제 가중평균가가 현저히 불합리하다고 판단되는 경우 [약제급여평가위원회 세부 평가기준 1.3.2. 소요(투약)비용 비교대상]

21) Varrone J et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. Epub 2009 Aug 30. (RE-LY)

22) 건강보험심사평가원 상근위원 자문 ■■■■■

23) 대한심장학회 ■■■■■

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

25) 한국혈전지혈학회 ■■■■■

26) 제약사제출 예상사용량 (1차년도 ■■■■■캡슐, 2차년도 ■■■■■캡슐, 3차년도 ■■■■■캡슐)

27) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 년도별 예상사용량 × 신청약가(■■■■원)

28) 재정증감액 = (신청품의 일일투약비용 - 대체약제의 일일투약비용) × 제약사 제시 예상사용량