

약제 요양 급여의 적정성 평가 결과

indacaterol maleate 150,300mcg

(온브리즈흡입용캡슐 150,300mcg, 한국노바티스(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 캡슐 중 indacaterol maleate 0.194mg, 0.389mg

☐ **효능 효과 :**

- 기관지확장제로 만성폐쇄성 폐질환의 유지요법제

☐ **약제급여평가위원회 심의 일**

2012년 제3차 약제급여평가위원회 : 2012년 2월 23일

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2012년 1월 16일

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

가. 평가 결과

□ 최종 결과

○ 제약사가 ■■■원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2009년 제11차 약제급여평가위원회평가결과: 조건부 비급여

- 신청품은 “기관지확장제로 만성폐쇄성 폐질환의 유지요법제”에 허가받은 약제로, 대체약제(tiotropium)와의 직접비교 임상시험 결과 유효성 평가변수(폐기능, 호흡곤란, 건강상태 등)가 비열등 또는 개선되었으나, 투약비용이 고가로 비용 효과성이 불분명하므로 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제 투약비용으로 환산된 금액인 150mcg: ■■■원/30캡슐, 300mcg: ■■■원/30캡슐 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “기관지확장제로 만성폐쇄성 폐질환의 유지요법제”로 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 기관지 확장제(tiotropium 등)가 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 24시간 지속되는 지속성 흡입 기관지확장제로 long-acting β_2 agonist(LABA) 계열의 약제이며¹⁾²⁾, 흡입 파우더가 포함된 캡슐을 흡입기(브리즈헬러, DPI³⁾)를 이용하여 경구 흡입으로 투여함⁴⁾
- 만성폐쇄성폐질환(COPD)의 증상 예방 또는 경감을 위해 필요시 혹은 정기적으로 기관지확장제를 처방하며⁵⁾, 기관지확장제나 부신피질호르몬 단일약제 치료만으로 증상이 호전되지 않는 환자들에게 서로 다른 약제들 간의 병용요법을 추천함⁶⁾
 - 중등증 이상($FEV_1 < 80\%$) 환자에서 한가지 이상의 지속성 기관지 확장제 정규치료를 추가하며, 중증 이상($FEV_1 < 50\%$) 환자에서 반복 악화시 흡입 부신피질 호르몬제를 추가하도록 권고함⁷⁾⁸⁾
- 중등도~중증 COPD 환자($n=1,598$)를 대상으로 신청품 150mcg od와 tiotropium 18mcg od를 비교한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 이중위약, 평행군 시험 결과, 일차평가변수인 12주째 투여 24간 후(trough) FEV_1 (폐기능)은 신청품 1.44L tiotropium 1.43L으로 유사하였음(PP분석, p value for non-inferiority < 0.001 , for superiority = 0.850)⁹⁾

- 이차평가변수 중 12주째 TDI(호흡곤란) 총 점수¹⁰⁾ 및 SGRQ(건강상태) 총 점수가¹¹⁾ 신청품군에서 유의하게 개선되었으며($p < 0.001$), 구제요법(rescue salbutamol) 사용이 유의하게 감소하였음($p < 0.001$).
- 이상반응은 두 군간 유사한 비율로 나타났으며(indacaterol 39.7%, tiotropium 37.2), 가장 흔한 이상반응은 COPD worsening이었음(indacaterol 10.7%, tiotropium 8.3%).
- 중등도~중증 COPD 환자($n=1,683$)를 대상으로 신청품 150, 300mcg od, tiotropium(open-label) 18mcg od, 위약을 비교한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 이중위약, 평행군 시험 결과, 12주째 FEV1은 신청품과 tiotropium 모두 위약 대비 증가하였으며($p < 0.001$), 신청품군이 tiotropium 대비 40-50ml 증가됨(p for superiority ≤ 0.01 , for inferiority < 0.001)¹²⁾
- 중등도~중증 COPD 환자($n=169$)를 대상으로 신청품 150, 300mcg od, tiotropium(open-label) 18mcg od, 위약을 비교한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 이중위약, 위약대조 3상 교차시험 결과, 일차평가변수인 14일 후 trough FEV1은 신청품군에서 위약 대비 통계적으로 우월하였으며[150mcg: 170mL, 300mcg: 150mL ($p < 0.001$), mITT분석], tiotropium 대비 비열등하였음[150mcg: 50mL($p=0.043$), 300 mcg: 30mL($p=0.249$), mITT 분석]¹³⁾
- 신청품은 지속성 기관지확장제를 필요로 하는 중등증 이상($FEV1 < 80\%$)의 만성폐쇄성폐질환 환자를 대상으로 적용 가능함¹⁴⁾¹⁵⁾

○ 비용 효과성

- 중등증 이상($FEV1 < 80\%$)의 만성폐쇄성폐질환(만성기관지염, 폐기종, 만성기관지경련 등 포함)에 급여 가능한 지속성 흡입 기관지 확장제 단일제인 tiotropium¹⁶⁾을 신청품의 대체약제로 선정함
- 신청품의 1개월 투약비용은 [] 원으로, 대체약제의 1개월 투약비용인 [] 원 보다 고가임¹⁷⁾
 - 대체약제 가중평균가로 환산된 금액은 150mcg: [] 원/30캡슐, 300mcg: [] 원/30캡슐임¹⁸⁾¹⁹⁾.
- 신청품과 대체약제(tiotropium)의 직접비교 임상시험 결과, 유효성 평가변수(폐기능, 호흡곤란, 건강상태 등)가 비열등하거나 개선되었음²⁰⁾.
 - 제출된 경제성평가(비용-최소화 분석)는 [], 비교약제로 제시된 []는 급여기준 또는 허가사항을 고려시 신청품과 치료적 위치에 차이가 있으며, 비교약제인 []의 의약품비로서 흡입기를 포함한 []의 약가 이외에 더 저렴한 리필용과 [] 제제의 약가를 고려하지 않음

○ 재정 영향²¹⁾

1) 신청약가 기준

- 해당 약제의 대상환자수는 ■■■명이고²²⁾, 제약사 제출 예상사용량²³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고²⁴⁾, tiotropium의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원 증가될 것으로 예상됨²⁵⁾²⁶⁾
 - 다만, 제약사에서 제출한 예상 사용량은 ■■■ 과소 추정된 경향이 있으므로 실제 사용량은 더 증가할 수 있음

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고²⁷⁾, 신청품의 도입후 tiotropium의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원 증가될 것으로 예상됨²⁸⁾
 - tiotropium 을 대체하여 신청품 300mcg 가 사용되는 경우 재정이 증가함

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 독일, 스위스, 영국 등에 등재되어있음
- 신청품의 신청가는 대체약제와의 상대비율 적용가격 보다 고가에 해당됨²⁹⁾

Reference

- 1) Martindale: The Complete Drug Reference
- 2) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics
- 3) Dry Powder Inhaler
- 4) 온브리즈흡입용캡슐 품목허가증, 식품의약품안전청
- 5) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2011. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)
- 6) 만성폐쇄성폐질환 진료지침, 대한결핵 및 호흡기학회 만성폐쇄성폐질환 진료지침위원회. 2005
- 7) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 8e > Chapter 34. Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- 8) 만성폐쇄성폐질환 진료지침, 대한결핵 및 호흡기학회 만성폐쇄성폐질환 진료지침위원회. 2005
- 9) Buhl R et al. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. Eur Respir J. 2011 May 26.
- 10) Transition Dyspnea Index total score
- 11) St George's Respiratory Questionnaire score

- 12) Donohue JF et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: Indacaterol versus tiotropium. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:155-162
- 13) Vogelmeier C et al. Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. Respir Res 2010;11(1):135
- 14) 대한결핵 및 호흡기학회
- 15) 대한천식알레르기학회
- 16) tiotropium(스피리바) 제제는 ①흡입기(핸디헬러)를 포함한 콤비팩, ②흡입용캡슐 리필용 ③흡입기(레스피맷)와 카트리지의 3가지 유형으로 급여목록에 등재되어 있음
- 17) 신청품의 단위비용은 신청가이며, 허가사항 용법용량의 권장용량인 1일1회 150mcg를 기준으로 함 (최대용량 1일1회 300mcg). 포장단위[30캡슐+흡입기]를 고려하여 1개월 단위로 투약비용을 비교함
- 18) 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 3.1.3 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용 환산: 신청품의 함량이 여럿인 경우, 상용량이 되는 신청함량의 단위 비용을 산출하고 이를 기준으로 나머지 함량의 단위 비용을 산정기준에 따라 환산함
- 19) tiotropium(스피리바) 제제 중 ①흡입용캡슐 30캡슐/팩, ②흡입용캡슐 리필용, ③레스피맷의 보장 청구량 비중은 ①:②:③= %: %: %임 (2010년 연간, 상병코드).
- 20) 스피리바흡입용캡슐(tiotropium 18mcg, DPI)과의 직접비교 결과이며, 스피리바 흡입용캡슐(DPI)과 레스피맷(SMI)의 직접비교 임상시험 결과 두 약제간 효과가 비열등한 것으로 나타남 [DPI: dry powder inhaler, SMI: smart mist inhaler]
- 21) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 22) 건강보험 청구자료: 2010년 연간 상병코드 로 청구되고 tiotropium을 투여받은 환자수

		1년차	2년차	3년차
23) 예상사용량 (캡슐/년)	150 μ g			
	300 μ g			

- 24) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 년도별 예상사용량 $\times$ 신청품의 일일투약비용(150mcg: 원, 300mcg: 원)
- 25) 직전년도 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 후 청구비중과 동일하다고 가정함
- 26) 재정증감액 = 제약사 제시 년도별 예상사용량 $\times$ {신청품의 일일투약비용(150mcg: 원, 300mcg: 원) - 대체약제의 일일투약비용(원)}
- 27) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 년도별 예상사용량 $\times$ 신청품의 일일투약비용(150mcg: 원, 300mcg: 원)
- 28) 재정증감액 = 제약사 제시 년도별 예상사용량 $\times$ {신청품의 일일투약비용(150mcg: 원, 300mcg: 원) - 대체약제의 일일투약비용(원)}
- 29) 독일, 이태리, 스위스 약가 비율 참조 (환율: 평균 최종고시 매매기준율)