

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

ivabradine HCl (as ivabradine 5, 7.5 mg) 5.39, 8.085 mg
(프로코라란정 5mg, 7.5mg, 한국세르비에(주))

☐ 제형, 성분·함량 :

- 5mg: 1정 중 ivabradine hydrochloride 5.39mg(as ivabradine 5mg)
- 7.5mg: 1정 중 ivabradine hydrochloride 8.085mg(as ivabradine 7.5mg)

☐ 효능 효과 :

1. 만성 안정형 협심증

정상 동리듬(normal sinus rhythm)을 가진 다음의 만성 안정형 협심증 환자에서의 증상적 치료

- 베타차단제를 투여할 수 없거나, 내약성이 좋지 않은 환자
- 베타차단제로 적절히 조절되지 않으며 심박수가 분당 60회를 초과하는 환자에서 베타차단제와 병용투여 하는 환자

2. 만성 심부전

좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자 (NYHA Class II-IV) 중 심박수가 분당 75회 이상이고 동리듬을 가진 다음의 환자에서 심혈관 질환으로 인한 사망, 만성 심부전 악화로 인한 입원 위험성 감소

- 베타차단제를 투여할 수 없거나, 내약성이 좋지 않은 환자
- 표준요법 (베타차단제 포함)과 병용투여하는 환자

☐ 약제 급여 평가 위원회 심의일

2013년 제10차 약제급여평가위원회 : 2013년 10월 10일

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2013년 5월 13일

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

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음.

- 신청품은 “정상 동리듬을 가진 만성 안정형 협심증 환자에서의 증상적 치료”, “좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자 중 심박수가 분당 75회 이상이고 동리듬을 가진 환자에서 심혈관 질환으로 인한 사망, 만성심부전 악화로 인한 입원 위험성 감소”에 허가받은 약제로,
 - 만성 심부전에서 비교약제인 표준요법(위약) 대비 심혈관 사망 또는 심부전 악화로 인한 입원을 유의하게 감소시켰으므로 임상적 유용성 개선이 인정되며 경제성평가 결과 비용-효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.
 - 다만, 만성 안정형 협심증에서는 대체약제 대비 임상적 유용성이 개선되었다고 보기 어려우나 소요비용이 고가로서 비용 효과성이 불분명하므로, 해당 적응증에 대하여는 약값 전액을 본인 부담하는 것으로 함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “정상 동리듬을 가진 만성 안정형 협심증 환자에서의 증상적 치료, 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자 중 심박수가 분당 75회 이상이고 동리듬을 가진 환자에서 심혈관 질환으로 인한 사망, 만성심부전 악화로 인한 입원 위험성 감소”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않는 점 등을 고려시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 새로운 약리기전인 I_f 억제제로서, 동방결절의 I_f 이온채널을 특이적이고 선택적으로 억제하여 심박수를 감소시킴¹⁾²⁾³⁾.
- 만성 협심증 환자의 증상 완화를 위하여 베타차단제(칼슘채널차단제)가 일차약제로 권고되며, 금기/불내성인 경우 또는 증상이 잘 조절되지 않는 경우 ivabradine, 지속성 nitrates, nicorandil 등의 단독/추가 요법을 고려함⁴⁾⁵⁾.
- 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자에서 ACE 억제제(또는 ARB)와 베타차단제가 일차약제로 권고되며, 증상이 지속되는 경우 aldosterone antagonist 이후 ivabradine, hydralazine+nitrates, digoxin 등의 약제를 추가로 고려할 수 있음⁶⁾⁷⁾⁸⁾.
- 베타차단제(atenolol 50mg/일)를 투여하고 있으며 분당 심박수가 60회를 초과하는 동리듬의 만성 안정형 협심증 환자(n=889)를 대상으로 한 4개월간의 무작위, 이중맹검, 위약

대조 시험 결과, 일차평가변수인 4개월째 총 운동시간(TED; total exercise duration)의 변화는 신청품군에서 $24.3 \pm 65.3s$, 위약군에서 $7.7 \pm 63.8s$ 증가하였으며($p < 0.001$), 신청품은 2개월째(p -values between <0.001 and 0.018) 및 4개월째($p < 0.001$ for all) 모든 운동검사에서 위약 대비 우수하였음⁹⁾.

- 만성 안정형 운동성 협심증 환자($n=804$)를 대상으로 한 3개월의 ivabradine 7.5mg(1일2회)과 amlodipine 10mg(1일1회)의 이중 맹검, 무작위, 비교 임상시험 결과, 일차 평가기준인 3개월째 총 운동시간(total exercise duration)은 ivabradine 7.5mg군 $27.6 \pm 91.7s$, amlodipine군 31.2 ± 92.0 seconds 만큼 개선되어 비열등하였음(p -value for noninferiority < 0.001)¹⁰⁾.
- 만성 안정형 협심증 환자($n=939$)에서 ivabradine과 atenolol의 이중맹검 무작위, 비교 임상시험 결과, 16주 후 총 운동시간(total exercise duration at trough) 증가분은 ivabradine 7.5mg b.i.d군 $86.8 \pm 129.0s$, atenolol 100mg o.d군 $78.8 \pm 133.4s$ 였고 atenolol과 비열등성이 입증됨. 이상반응은 시각증상(phosphene)이 가장 흔했으며 동서맥(sinus bradycardia)은 ivabradine 7.5mg 2.2%, atenolol 4.3%였음¹¹⁾.
- 안정형 관상동맥질환(CAD)과 좌심실 수축기능 부전(LVSD), LVEF $<40\%$ 인 환자($n=10,917$) 대상으로 ivabradine 및 위약을 투여한 이중맹검 무작위 비교시험(parallel-group trial, median follow-up 19개월)을 수행한 결과, 1차 평가지표인 복합지표¹²⁾에서 유의한 차이가 없었음. 심박수가 70bpm이상인 하위군에 대하여 복합지표에서 유의한 차이가 없었고 2차지표인 심근경색으로 인한 입원, coronary revascularisation 등은 위약대비 감소시켰음. cardiovascular death 등 사망률 지표에서는 위약과 유의한 차이가 없었음¹³⁾.
 - 해당 임상시험에서 limiting angina를 가진 환자에 대한 하위군 분석(post hoc analysis)에서 1차 평가지표인 복합지표는 ivabradine 및 위약이 각각 12.0% vs 15.5%($p=0.05$)이었고 cardiovascular death 등 사망률 지표에서는 위약과 유의한 차이가 없었음¹⁴⁾.
- 좌심실박출률(LVEF) 35%이하, 심박수 70bpm이상이고 동리듬을 가지며 전년도에 심부전으로 입원한 적이 있고 베타차단제를 포함한 기존요법을 받는 증상이 있는 심부전 환자($n=6,558$)를 대상으로 한 무작위, 이중맹검, 위약대조, 평행군 연구(median follow-up 22.9개월)결과, 일차평가변수인 심혈관 사망 또는 심부전 악화로 인한 입원의 종합지표는 신청품군¹⁵⁾에서 위약군 대비 유의하게 낮았음[HR 0.82, 95%CI 0.75-0.90; $p < 0.0001$]¹⁶⁾.
 - 해당 임상시험에서 분당 심박수 $\geq 75bpm$ 군($n=4,150$)과 $< 75bpm$ 군($n=2,351$)에 대한 유효성 평가지표를 분석한 결과, 심박수 $\geq 75bpm$ 군에서 신청품은 일차 평가지표인 심혈관 사망 또는 HF 입원[HR 0.76, 95%CI 0.68-0.85; $p < 0.0001$] 및 모든 원인 사망률[HR 0.83, 95%CI 0.72-0.96; $p=0.0109$], 심혈관 사망률[HR 0.83, 95%CI 0.71-0.97; $p=0.0166$], HF 사망[HR 0.61, 95%CI 0.46-0.81; $p < 0.0006$], HF 입원[HR 0.70, 95%CI

0.61-0.80; $p < 0.0001$]을 감소시켰으며, 심박수 $< 75\text{bpm}$ 군에서는 어떤 평가지표도 유의하게 감소되지 않음¹⁷⁾.

○ 비용 효과성

- 만성 안정형 협심증

- 협심증에 허가받은 약제 중 베타차단제를 투여할 수 없거나 내약성이 좋지 않은 경우 또는 베타차단제로 적절히 조절되지 않는 경우 병용투여 가능한 약제인 칼슘채널차단제(CCB), 지속성 nitrates, nicorandil 중 약제 내성으로 인해 사용의 제약이 있는 nitrates를 제외하고¹⁸⁾ CCB, nicorandil을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제 대비 임상적 유용성이 개선되었다고 보기 어려우나, 신청품의 일일투약비용(■원)은 대체약제의 가중 일일투약비용(■원) 대비 고가로 비용효과적이지 않음¹⁹⁾.
- 신청품은 경제성평가 대상에 해당하지 않으며, 제약사에서 제출한 경제성평가 자료는 분석대상 및 비교대상 등이 타당하지 않음.

- 만성 심부전

- 신청품은 심박수가 분당 75회 이상이고 베타차단제, ACE 억제제(또는 ARB), MRA 치료에도 불구하고 지속적으로 증상이 있거나, 베타차단제에 금기이거나 내약성이 좋지 않은 환자에서 고려될 수 있으므로, 만성 심부전에 대체가능한 약제는 없음.
- 참고로 베타차단제와 병용 가능한 약제와의 투약비용을 비교 시, 신청품의 일일투약비용은 ■원이고, 참고약제의 일일투약비용은 ■원임²⁰⁾.
- 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자를 대상으로 한 경제성평가 검토 결과, 표준요법 대비 ICER는 약 ■원/QALY 으로 비용효과비가 수용 가능함.

○ 재정 영향²¹⁾

- 만성 안정형 협심증의 대상 환자수는 약 ■명이고²²⁾, 제약사 제출 예상사용량²³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 1차년도에 약 ■원, 3차년도에 약 ■원이 되고²⁴⁾, “칼슘채널차단제, nicorandil” 제제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■원, 3차년도에 약 ■원 증가될 것으로 예상됨²⁵⁾.
- 만성 심부전의 대상 환자수는 연간 약 ■명이고²⁶⁾, 제약사 제출 예상사용량²⁷⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 1차년도에 약 ■원, 3차년도에 약 ■원이 되고²⁸⁾, 재정영향은 절대재정 소요금액 만큼 증가될 것으로 예상됨.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국에 등재되어 있으며, ■

Reference

- 1) Martindale 36th ed..
- 2) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics > Chap.30. Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs
- 3) Bonow: Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed. 2011
- 4) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/eh296
- 5) Management of stable angina : NICE clinical guideline 126(Issued July 2011, last modified December 2012)
- 6) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. European Heart Journal (2012) 33, 1787-1847
- 7) The 2012 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Update: Focus on Acute and Chronic Heart Failure. Canadian Journal of Cardiology 2012
- 8) Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. NICE clinical guideline 108 (Issued August 2010)
- 9) Tardif JC et al. ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. ASSOCIATE Study Investigators
- 10) Ruzylo W et al. Antianginal Efficacy and Safety of Ivabradine Compared with Amlodipine in Patients with Stable Effort Angina Pectoris. Drugs. 2007;67(3):393-405.
- 11) Tardif JC, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J. 2005 Dec;26(23):2529-36. Epub 2005 Oct
- 12) composite of cardiovascular death, admission to hospital for acute myocardial infarction, and admission to hospital for new onset or worsening heart failure
- 13) Fox K et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008 Sep 6;372(9641):807-16. Epub 2008 Aug 29
- 14) Fox K et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J. 2009 Oct;30(19):2337-45. Epub 2009 Aug 31.
- 15) titrated to a maximum of 7.5mg twice daily
- 16) Swedberg K et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010 Sep 11;376(9744):875-85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
- 17) Böhm M et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol. 2013 Jan;102(1):11-22. doi: 10.1007/s00392-012-0467-8.
- 18) 순환기학 제 2판, 2010. 일조각: "질산염 제제 사용의 가장 큰 제약점이 약제내성이므로 이를 피하는 가장 바람직한 방법은 적어도 8시간 이상의 nitrate-free 기간을 두는 것이다. 저녁 9시부터 다

음 날 오전 7시 사이에 nitrate-free 기간을 두는 것이 바람직하며 이 기간 동안에는 칼슘길항제나 베타차단제를 투여한다”

19) 대체약제의 단위비용은 2011년 연간 주성분별 가중평균가에 기등재 목록정비 인하 최종 약가를 반영하였으며, 2012년도 연간 청구량 비중[상병코드 ()]으로 가중평균가를 산출하였음.

20) 참고약제의 단위비용은 2011년 연간 주성분별 가중평균가에 기등재 목록정비 인하 최종 약가를 반영함.

21) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액(보험자 및 환자 부담금의 합)임.

22) 2012년 심평원 질병통계 () 전체 환자수(명)를 기준으로 산출함.

23) 제약사 제출 예상사용량 (만성 안정형 협심증, 1차년도: 정, 2차년도: 정, 3차년도: 정)

24) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 년도별 예상사용량(정) × 신청약가(원/정)

25) 재정증감액 = (신청약제의 일일 투약비용 - 대체약제의 일일 투약비용) × 제약사 제시 예상사용량(정)/일일 투여량(2정)

26) 2012년 심평원 질병통계 () 입원 및 외래환자수()

27) 제약사 제출 예상사용량 (만성 심부전, 1차년도: 정, 2차년도: 정, 3차년도: 정)

28) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 년도별 예상사용량(정) × 신청약가(원/정)