

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

rivaroxaban 10mg (자렐토정 10mg, 바이엘코리아)

제형, 성분·함량 :

- 1정 중 rivaroxaban 10mg

효능 효과 :

- 하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 전치환술)을 받은 성인 환자의 정맥 혈전색전증 예방

약제급여평가위원회 심의 일

1차 심의: 2009년 제11차 약제급여평가위원회 : 2009년 10월 22일

2차 심의: 2009년 제12차 약제급여평가위원회 : 2009년 11월 19일

2009년 제13차 약제급여평가위원회 : 2009년 12월 17일

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2009년 10월 19일

2009년 11월 9일

2009년 12월 14일

※ 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

- 신청품은 “하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 전치환술)을 받은 성인 환자의 정맥 혈전색전증 예방”에 허가받은 factor-Xa를 직접 억제하는 경구제로, 기존 약제 대비 복용 편의성 및 유의한 혈전 색전증 예방 효과 등 임상적 개선이 있고, [REDACTED] 과의 경제성평가 결과 비용-효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “하지의 주요 정형외과 수술(슬관절 또는 고관절 전치환술)을 받은 성인 환자의 정맥 혈전색전증 예방”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 warfarin, 미분획 혹은 저분자량 heparin(UFH, LMWH) 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 혈액학적 모니터링이 필요없는 경구제제로 기존 주사 제제로 인한 비용 감소 및 복용 순응도의 장점이 있는 새로운 기전의 제10인자 활성체 (factor Xa, FXa)에 대한 직접(direct)억제제임¹⁾²⁾
 - 신청품이 언급된 가이드라인은 검색되지 않았으나, 일부 교과서³⁾에서 신청품을 포함한 새로운 기전 약제에 대한 언급이 있었음
 - 일반적인 약제(enoxaparin, fondaparinux 등)의 경우 모두 피하주사 투여의 제한점으로 약제비용 외 추가적인 피하주사료 및 간호시간 등이 소요되며 퇴원 후의 환자 관리에 어려움이 있음⁴⁾
- enoxaparin과 신청품의 직접비교 임상시험 결과, 일차결과 변수(composite outcome)⁵⁾ 등에서 우월성을 입증하였음
 - 고관절 전치환술 환자에서 rivaroxaban(10mg, po) 및 enoxaparin(40mg, sc.)를 1일 1회 35일(30-42일)간 투여 후, enoxaparin 대비 rivaroxaban의 종합변수(composite) 발생률⁶⁾에 대한 비열등성(PP, 총 3029명) 및 우월성 검정 수행 결과(mITT, 총 3153명), rivaroxaban은 enoxaparin 대비 비열등성 및 우월성을 입증하였고[mITT: rivaroxaban군:1.1%(18명,N=1595), enoxaparin군:3.7%(58명,N=1558); weighted risk reduction in rivaroxaban: 2.6%, 95%CI 1.5 to 3.7, p<0.001], major bleeding 발생률

은 rivaroxaban군에서 0.3%(6명, N=2209), enoxaparin군에서 0.1%(2명, N=2224)으로 두군간 유의한 차이는 없었음(p=0.18)⁷⁾

- 고관절 전치환술 환자에서 예방 기간에 따른 혈전 예방요법을 비교하기 위하여 enoxaparin과 rivaroxaban의 기간(각각 12±2일, 35±4일)을 달리하여 투여한 임상시험에서(rivaroxaban군 10mg/d, po 및 enoxaparin군 40mg/d, sc), enoxaparin 대비 rivaroxaban의 수술후 30-42일째까지 종합변수 발생⁸⁾의 절대위험도 차이⁹⁾는 7.3%로 rivaroxaban군이 유의하게 감소되었고(각 군의 VTE 발생율: rivaroxaban군 2.0%, enoxaparin 9.3%, 차이: 7.3%, 95% CI 5.2~9.4, p-value<0.0001), major bleeding 발생율은 두군에서 각각 1례씩 발생했음(<0.1%)¹⁰⁾
- 슬관절 전치환술 환자에서 rivaroxaban(10mg, po) 및 enoxaparin(40mg, sc.)를 1일 1회 10-14일간 투여 후, enoxaparin 대비 rivaroxaban의 VTE 발생율¹¹⁾에 대한 비열등성(PP, rivaroxaban군 793명, enoxaparin군 838명) 및 우월성 검정 결과(mITT, 각각 824명, 878명), rivaroxaban은 enoxaparin 대비 비열등성 및 우월성을 입증하였고(발생율: rivaroxaban군:9.6%, enoxaparin군: 18.9% 및 가중절대위험도 차이¹²⁾: 9.2%, 95%CI, 5.9~12.4, p<0.001, mITT분석), major bleeding 발생율은 rivaroxaban군에서 0.6%(7명, N=1220), enoxaparin군에서 0.5%(6명, N=1239)으로 두군간 유의한 차이는 없었음(p=0.77)¹³⁾

- enoxaparin을 제외한 LMWH(low-molecular weight heparin) 또는 UFH(unfractionated heparin) 와의 직접비교 임상시험자료는 검색되지 않았으나, 가이드라인에서 구분없이 추천되고 있음¹⁴⁾

○ 비용효과성 평가

- 고관절 또는 슬관절 전치환술 이후 VTE 예방에 권장되는 약물 요법인 UFH 또는 LMWH, fondaparinux, 비타민K 길항제(warfarin)을 신청품의 대체약제로 선정함
- 수술시 VTE 예방요법 기간당(허가기간, 중간값) 검사비용 및 투여비용 등을 고려하여 총 소요비용을 비교시, 신청품(██████원)은 대체약제 가중평균가인 ██████원¹⁵⁾ 대비 고가임
 - 급여기준(안)에 따른 고위험군 환자의 치료기간당 가중소요비용은 ██████원임
- 신청품은 enoxaparin과 직접비교 임상시험 결과 우월성을 입증하였고, 혈액학적 모니터링이 필요없는 경구제제로 복용의 편의성이 있으므로 경제성평가 대상에 해당하며, 불확실성을 고려한 비용-효과비가 수용 가능함.
 - ██████에 대한 경제성평가 기본분석 결과 ██████하였음
 - ██████하여 효과 자료원의 이질성이 존재하나, 이에 대한 민감도분석 결과 ██████이 있음
 - 급여기준(안) 대상환자군에 대한 민감도 분석 결과, ██████경향을 보임.

○ 재정 영향 검토

- 신청품 투여 대상 환자수¹⁶⁾는 1차년도(2010)에 []명에서 3차년도(2012)에 []명으로 증가할 것으로 예상되고, 신청품의 절대재정소요금액은 1차년도에 약 []원, 3차년도에 약 []원이 되고, LMWH, UFH, fondaparinux, warfarin의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 []원, 3차년도에 약 []원으로 증가될 것으로 예상됨¹⁷⁾
 - 제약사제시 예상사용량을 기준으로 신청품의 절대재정소요금액은 1차년도에 약 []원, 3차년도에 약 []원이 될 것으로 예상됨¹⁸⁾.
 - 급여기준(안)에 따른 재정소요금액은 1차년도에 약 []원, 3차년도에 약 []원 증가될 것으로 예상됨

○ 제외국 등재현황

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

REFERENCE

- 1) Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. NICE technology appraisal guidance 170 Issue date: April 2009
- 2) Cecil textbook
- 3) Goldman: Cecil Medicine, 23rd ed. Chapter 81 PERIPHERAL VENOUS DISEASE : DEEP VENOUS THROMBOSIS
- 4) 대한정형외과학회([])
- 5) 1차 결과변수(종합, composite): deep vein thrombosis, nonfatal pulmonary embolism, or death from any cause
- 6) incidence of deep vein thrombosis, nonfatal pulmonary embolism, or death from any cause
- 7) Eriksson BI, Borris LC 등 Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med. 2008 Jun 26;358(26):2765-75
- 8) 1차 결과변수(종합): deep vein thrombosis, nonfatal pulmonary embolism, or death from any cause
- 9) absolute risk difference(ARD)
- 10) Ajay K Kakka 등 Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 372:31-39
- 11) deep vein thrombosis, nonfatal pulmonary embolism, or death from any cause
- 12) weighted absolute risk reduction
- 13) Michael R. Lassen 등. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. The New England Journal of Medicine. 2008;358:2776-86
- 14) American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)
- 15) 허가사항에 따라, 약제별 치료기간에 소요되는 약제비, 투약비용([]), 혈액학적 검사비([])

를 포함한 소요비용을 약제별 청구비중(환자수)으로 가중을 주어 산출함(근거자료: 건강보험요양 급여비용, 2009 및 프로트롬빈 검사주기: J Am Coll Cardiol, 2003; 41:1633-1652)

16) 급여기준(안) 대상 환자군 대부분 [REDACTED] 허가 범위 환자가 대부분 포함될 것으로 예상되어 해당 환자 전체에 대해 재정영향을 검토함.

- 청구현황: 수술을 받은 환자([REDACTED]) 중 해당약제(혈액응고저지제: 식약청분류번호:333)를 청구한 환자의 수(건강보험 EDI 청구심사분, 보건기관, 약국청구분 제외, '06~08)

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

주1) 재정증감분=도입후 재정소요금액-도입전 재정소요금액

- 도입전재정=대체약제치료기간당 소요비용^{a)}×대상환자수^{b)}

- 도입후재정={대체약제 치료기간당 소요비용^{a)}×대상환자수^{b)}×(100-연도별 대체율)}+{신청품의 치료기간당 소요비용×대상환자수×연도별 대체율}

a) 치료기간당 소요비용: [REDACTED]

b) 대상환자수: 연도별 수술 후 약제치료를 받는 환자수(총)에 제약사제시 시장점유율([REDACTED]) 반영

- 수술후 약제 치료 받은 환자수(연간): 수술을 받은 환자([REDACTED]) 중 해당약제(혈액응고저지제: 식약청분류번호:333)를 청구한 환자의 수(건강보험 EDI 청구심사분, 보건기관, 약국청구분 제외, '06~08). 가중이동평균법을 이용하여 증가경향 추정

18) 신청품의 절대재정소요금액 = 신청약가 * 연도별 예상사용량

* 제약사 제출 예상사용량: [REDACTED]