

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

roflumilast(micronised) 500 μ g

(닥사스정500마이크로그램(로플루밀라스트), 한국다케다제약(주))

제형, 성분·함량 :

- 1 정 중 roflumilast(micronised) 500 μ g

효능 효과 :

- 기관지확장제의 부가요법제로서, 증상악화 병력이 있고, 만성기관지염을 수반한 중증의 만성폐쇄성폐질환(기관지확장제 투여후 예상 FEV₁ 50%이하)의 유지요법제

약제 급여 평가 위원회 심의 일

2013년 제2차 약제급여평가위원회 : 2013년 2월 21일

- 중앙심사평가조정위원회 심의일: 2013년 2월 18일

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

가. 평가 결과

□ 최종결과

○ 제약사가 ■■■원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2013년 제2차 약제급여평가위원회평가결과: 조건부 비급여

- 신청품은 “기관지확장제의 부가요법제로서, 증상악화 병력이 있고, 만성기관지염을 수반한 중증의 만성폐쇄성폐질환(기관지확장제 투여후 예상 FEV₁ 50%이하)의 유지요법제”에 허가받은 새로운 기전의 약제로, 위약 대비 폐기능 개선효과가 유의하였고 가이드라인 상에서 일차 선택약제에 추가하여 처방할 수 있도록 되어 있어 필요성은 인정되나, 대체약제(LABA/ICS) 대비 투약비용이 고가로 비용 효과적이지 않으므로 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(■■■원/정) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “기관지확장제의 부가요법제로서, 증상악화 병력이 있고, 만성기관지염을 수반한 중증의 만성폐쇄성폐질환(기관지확장제 투여후 예상 FEV₁ 50%이하)의 유지요법제”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 제제가 다수 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 PDE4억제제로 세포 내 cAMP의 분해를 억제하여 항염증 효과를 나타내며 신청품은 FEV₁이 정상 예측치의 50% 미만이면서 만성기관지염과 악화병력이 있는 환자에서 일차 선택약제에 추가하여 사용할 수 있음¹⁾
- 신청품은 다른 약제와의 효과 관련 직접비교 임상시험자료는 검색되지 않았으며 위약과의 비교시험이 제출됨.
- stable COPD에서 PDE₄ inhibitor(신청품 및 타제품 포함) 관련 RCT²⁾ 대상의 체계적 문헌 고찰³⁾에서 PDE₄ inhibitors는 위약대비 폐기능(FEV₁)(MD 45.59 mL; 95% CI 39.15 to 52.03)에서 유의한 차이가 있었으며 대조군 대비 더 많은 비중증 이상반응이 발생했으며 신청품은 치료기간 중 체중 감소와 관련됨⁴⁾.
 - 신청품과 관련한 임상(1편)에서 GOLD stage III, IV환자에 대하여 삶의 질이 대조군 대비 유사하였음⁵⁾.
- 40세 이상 COPD(기관지확장제 투여후 예상 FEV₁ 50%이하) 환자에 대하여 신청품 및 위약을 52주 무작위 배정한 2개의 RCT⁶⁾⁷⁾의 pooled analysis에서 신청품은 위약대비 change in prebronchodilator FEV₁은 개선이 유의하였고 악화에서 ‘중등증 또는 중증’은 차이가 유의하였고 ‘중증’은 차이가 유의하지 않음⁸⁾⁹⁾.
 - 상기 RCT 관련 추가분석(pre-specified, additional, pooled analysis)에서 신청품을 투여한 COPD환자¹⁰⁾ (n=3091) 약 50% 가 LABA를 병용하였으며 LABA 병용(rate ratio (RR) 0.79, 95% CI 0.69 - 0.91; p=0.001) 및 비병용(RR 0.85, 95% CI 0.74-0.99; p=0.039)시 악화(the rate of moderate or severe exacerbations)를 감소 시킴¹¹⁾
- 40세 이상 COPD환자(mean post-bronchodilator FEV₁ 41% predicted)에 대하여 신청품 (n=760) 및 위약(n=753)을 무작위 배정하여 투여했을때¹²⁾¹³⁾ 신청품은 위약대비 52주에 Post-bronchodilator FEV₁ 39ml 증가하였고 악화(mean exacerbation rate)는 두 군이 유사하였으며(신청품 0.86 vs. 위약0.92, exacerbations/patient/yr). St. George’ Respiratory Questionnaire total score(삶의 질) 개선은 두 군간 통계적 차이가 없었음.¹⁴⁾
- salmeterol 또는 tiotropium을 정기적으로 투약하는 40세 이상 COPD환자 (moderate-to-severe, postbronchodilator FEV₁ of 40~70% of predicted value)¹⁵⁾에게

신청품(n=760) 및 위약(n=753)을 무작위 24주 배정하여 부가투여 시, 두 연구 모두 신청품이 위약 대비 1차변수인 prebronchodilator FEV₁이 유의하게 개선되었고¹⁶⁾ 2차변수인 악화[Mild, moderate, or severe (mean rate, per patient per year)]는 두 군간 유의한 차이가 없었음.¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾

○ 비용 효과성

- FEV1 50%이하인 중증 이상의 환자에게 LAMA만으로 조절이 되지 않아 ICS/LABA가 추가로 병용하여 쓰이고 있으므로 신청품의 대체약제는 “ICS/LABA”임.
- 투약비용 비교시, 신청품의 일일투약비용(■■■■원)은 대체약제의 일일투약비용(■■■■원)보다 고가임.
 - 병용약제의 투약비용²¹⁾ 포함 시, 신청품의 1일 투약비용 (■■■■원)은 대체약제의 일일투약비용(■■■■원)보다 고가임.

○ 재정 영향²²⁾

- 신청약가 기준
 - 해당 적응증의 대상 환자수는 약 ■■■명이고²³⁾, 제약사 제출 예상사용량²⁴⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁵⁾은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고, 대체약제의 대체를 가정 시 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원 증가 될 것으로 예상됨²⁶⁾
 - 신청품, 대체약제의 약가, 점유율 변화 등에 따라 변동 가능함
- 대체약제 가중평균가로 환산된 가격 기준
 - 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁷⁾은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이며, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 독일, 이태리, 영국에 등재되어있음.

Reference

- 1) COPD 진료지침 (2012 개정): 대한결핵및호흡기학회, COPD 진료지침 개정위원회
- 2) Twenty-three separate RCTs studying roflumilast (nine trials, 9211 patients) or cilomilast (fourteen trials, 6457 patients) met the inclusion criteria. None of the trials exceeded a year in duration.
- 3) Primary outcomes: Changes in lung function from baseline including forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), or peak expiratory flow rate (PEF)
 - Quality of life (e.g. total score on St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ))
- 4) Chong J et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11;(5)
- 5) DATA AND ANALYSES: Analysis 2.2. Comparison 2 Quality of life, Outcome 2 SGRQ total score (by mean COPD severity).
- 6) In two placebo-controlled, double-blind, multicentre trials (M2-124 and M2-125) with identical design that were done in two different populations in an outpatient setting. (52weeks)
 - ※ M2-124: Roflumilast(n=765) vs Placebo(n=758), M2-125: Roflumilast (n=772) vs Placebo(n=796),
- 7) Primary outcomes: the change in prebronchodilator FEV₁ during treatment, the rate of COPD exacerbations
- 8) Exacerbations
 - Moderate or severe(mean rate, per patient per year [95% CI]) RR 0.83(0.75 to 0.92); p=0.0003,
 - Severe(mean rate, per patient per year [95% CI]) RR 0.82(0.63 to 1.06); p=0.1334
- 9) Calverley PM et al, Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009 Aug 29;374(9691):685-94.
- 10) severe-to-very-severe COPD, confirmed by a postbronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV₁)/forced vital capacity ratio ≤0.70 and a post-bronchodilator FEV₁ ≤50% predicted
- 11) Bateman ED et al, Roflumilast with long-acting β₂ agonists for COPD: influence of exacerbation history *Eur Respir J.* 2011 Sep;38(3):553-60. Epub 2011 Jul 7.
- 12) randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group trial for 1 year.
- 13) The primary efficacy variables were the change from baseline to endpoint in post-bronchodilator FEV₁ and the number of moderate or severe exacerbations per patient per year. The change from baseline in St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score was the main secondary variable.
- 14) Peter M. A. Calverley, et al. Effect of 1-Year Treatment with Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 176. pp 154 - 161, 2007.
- 15) forced expiratory volume in 1 s (FEV₁)
- 16) salmeterol+신청품 연구(신청품군 n=466, 위약군 n=467, 신청품은 위약대비 prebronchodilator FEV₁ 49ml 개선, p<0.0001), tiotropium+신청품 연구(신청품군 n=371, 위약군 n=372, 신청품은 위약대비 prebronchodilator FEV₁ 80ml 개선, p<0.0001)
- 17) Exacerbations: Mild, moderate, or severe (mean rate, per patient per year [95% CI])
 - Salmeterol+roflumilast vs salmeterol+placebo RR 0.79 (0.58 to 1.08); p=0.1408
 - Tiotropium+roflumilast vs tiotropium+placebo RR 0.84 (0.57 to 1.23); p=0.3573
- 18) In general, the beneficial effect of roflumilast on some patient-reported outcomes (eg, TDI, SOBQ, use of rescue medication) was more pronounced in the tiotropium plus roflumilast trial than in the salmeterol plus roflumilast trial.
- 19) In both trials, the probability of treatment discontinuation was greater in patients treated with roflumilast.
- 20) Fabbri LM et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009 Aug 29;374(9691):695-703.

- 21) ■■■■
- 22) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 23) 대한결핵 및 호흡기학회 (■■■■.)
- 24) 제약사제출 예상사용량 ■■■■
- 25) 신청품 각각의 예상사용량에 의한 절대재정소요금액(예상 총약제비)의 합임
- 26) 재정증감분=신청품에 대한 제약사 예상사용량 × [신청품 1일 투약비용-대체약제의 1일투약비용]
- 27) 절대재정소요금액 = 신청품 예상사용량 × 대체약제 가중평균가