

약제요양급여의 적정성 평가결과

sildenafil citrate 20mg (레바티오정, 한국화이자제약)

제형, 성분·함량 :

- 1정 중 sildenafil citrate 20mg

효능·효과 :

- WHO 기능분류 단계 II, III에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 환자의 운동능력 개선(보센탄을 투여중인 환자에 대한 이 약의 유효성은 평가되지 않았다.)

약제급여평가위원회 심의 일

2013년 제3차 약제급여평가위원회: 2013년 3월 21일

- 중앙심사평가조정위원회 심의 일: 2013년 2월 25일

※ 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

최종결과

- 제약사가 █ 원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2013년 제3차 약제급여평가위원회 평가결과: 비급여

- 신청품은 “WHO 기능분류 단계 II III에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 환자 의 운동능력 개선”에 허가받은 약제로 교과서 및 가이드라인에서 해당 질환에 권고되고 있으며, 대체약제 간 효과의 차이가 있다고 보기 어려우나 제외국 조정 평균가 및 동시 심의 약제¹⁾보다 고가로 비용 효과성이 불분명하므로 비급여함.
- 단, 동시 심의 약제의 약가(█원/정) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음²⁾.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “WHO 기능분류 II, III 단계에 해당하는 폐동맥 고혈압 (WHO Group 1) 환자에서 운동능력개선”에 허가받은 약제로, bosentan 등 대체 가능한 약제가 등재되어 있으므로 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- Sildenafil은 PDE-5 억제제(phosphodiesterase-5 inhibitors)로 폐혈관 평활근세포의 cGMP를 증가시켜 폐혈관을 확장시킴³⁾.
- WHO 기능분류 II, III 단계에 해당하는 폐동맥 고혈압 치료에 경구용 약제인 PDE-5 억제제 sildenafil과 ERA(endothelin receptor antagonists)계열 bosentan, ambrisentan이 first-line으로 권고되고, 경구용 약제가 적합하지 않은 경우 iloprost(inhaled) 등 빠른 onset을 보이는 약제를 권고함⁴⁾⁵⁾.
- 12주의 위약대조, 이중맹검, 무작위 배정 임상 시험으로 폐동맥 고혈압 환자를 대상으로 sildenafil(20, 40, 80mg t.i.d.)의 효과와 안전성을 평가한 논문(SUPER-1)⁶⁾에서 1차 평가 변수인 6분 보행 거리 변화는 세 가지 용량군 모두에서 위약 대비 유의미한 향상을 보였음.
- SUPER-1 study의 subgroup(PAH-CTD)⁷⁾에 대한 사후분석⁸⁾ 결과, 6분 보행거리 향상은 20mg 군에서 55m(95%CI 24~85), 40mg 군에서 49m(19~80), 80mg 군에서

28m(-14~71)임⁹⁾.

- 혈역학적 평가 결과, sildenafil 20mg 군에서만 mPAP, PVR¹⁰⁾에서 유의미한 향상을 보였음(20mg 군 mPAP -4.6mmHg(95%CI -8.7~-0.6; p<0.01), PVR -243dyn.s/cm⁵(-278~-10; p<0.05)).
- WHO functional class Ⅲ인 폐동맥고혈압 환자에 대한 sildenafil 고용량(50mg씩 1일 3회)과 bosentan의 비교 임상시험에서(SERAPH Study)¹¹⁾, ITT분석시 RV(right ventricular) mass 변화, 심장기능(cardiac index 등), 운동능력(6분보행거리), 삶의 질 개선효과는 두 군간 유의한 차이가 없었음.
- 폐동맥 고혈압 치료제의 혈역학적 변수(mPAP, mRAP, CI)¹²⁾를 이용한 생존율 분석으로 약의 장기적인 효과를 알아보기 위한 메타분석¹³⁾에서 1년 생존율은 sildenafil 75.2%, bosentan 77.8%, beraprost 74.1%이고, 이 수치는 공개 시험에서 보고 된 생존율(88~97%) 보다 낮았음.
- 경구용 폐동맥 고혈압 치료제(sildenafil, bosentan, sitaxentan)가 CTD related PAH¹⁴⁾ 환자의 운동능력(exercise capacity)에 미치는 영향을 알아보기 위한 메타분석¹⁵⁾ 결과, CTD subset 환자의 경우 effect size¹⁶⁾에 있어 통계적 유의성을 보이지 못했고 (sildenafil 0.53(95%CI -0.02~0.89), bosentan 0.31(-0.22~0.83)), PAH 전체 환자의 경우는 유의성을 보였음(sildenafil 0.58(95%CI 0.38~0.79), bosentan 0.61(0.38~0.84)).
- 저위험군 환자군에서는 경구용 ERA(ambrisentan, bosentan), 경구용 PDE5 inhibitor(sildenafil, tadalafil, vardenafil) 그리고 iv epoprostenol, inhaled 또는 iv/sc treprostilin, inhaled iloprost를 단일 요법으로 사용한 후 환자의 상태를 재평가하여 병용요법을 고려함. 고위험군인 경우에는 iv epoprostenol, inhaled 또는 iv/sc treprostilin, inhaled iloprost를 단일 요법으로 사용한 후 환자의 상태를 평가하여 병용요법 또는 atrial septostomy 혹은 폐이식을 고려한다는 학회의견이 제시됨¹⁷⁾.

○ 비용 효과성

- 경구용 ERA, prostanoid analogue, PDE-5 inhibitor가 WHO 기능분류 Ⅱ/Ⅲ 단계의 폐동맥 고혈압 환자의 1차 치료제로 추천되는 것 등을 고려 시 신청품은 bosentan, iloprost, beraprost, ambrisentan 과 대체가능 할 것으로 판단됨.
- 신청품은 WHO 기능분류 Ⅱ/Ⅲ에 허가되었고 bosentan은 Ⅱ/Ⅲ/IV, iloprost는 Ⅲ/IV, ambrisentan은 Ⅱ/Ⅲ, beraprost는 WHO 기능분류에 대한 언급없이 원발성폐동맥고혈압에 허가되었음. 급여기준에 따르면 bosentan은 WHO 기능분류 Ⅲ/IV, iloprost는 Ⅲ/IV, ambrisentan은 Ⅲ 단계에 급여 인정됨. beraprost는 허가사항 내로 사용 시 급여인정됨.
- 따라서 허가사항 및 급여기준(안)을 고려 시 WHO 기능분류 Ⅲ의 원발성폐동맥고혈압인 경우는 bosentan, beraprost, iloprost, ambrisentan과 모두 대체 가능하나,

WHO 기능분류 III의 이차성폐동맥고혈압의 경우 bosentan, iloprost, ambrisentan과 대체 가능하며, WHO 기능분류 II의 원발성폐동맥고혈압인 경우는 beraprost와 대체 가능할 것으로 판단됨.

- 다만 beraprost는 교과서¹⁸⁾ 및 임상진료치지침¹⁹⁾에서 낮은 근거수준으로 권고되고 있음.
- 신청품은 대체약제간 효과의 차이가 있다고 보기 어렵고 신청품의 1일 투약비용은 █원이고, 대체약제 가중 1일 투약비용은 █원²⁰⁾이며 동시 심의 약제²¹⁾의 1일 투약비용은 █원임.
- 다만, WHO 기능분류 III의 경우 유지용량 기준으로 신청품의 1일 투약비용은 대체약제 대비 저렴하나, WHO 기능분류 II의 원발성폐동맥고혈압인 경우는 신청품의 1일 투약비용이 대체약제인 beraprost의 투약비용에 비해 고가로 검토됨(█원 vs █원).
- 동시 심의 약제의 신청가를 반영한 신청약제의 단위비용은 █원/정임.

○ 재정 영향²²⁾

- 해당 적용증의 대상 환자수²³⁾는 2011년에 약 █명으로 분석되었고, 제약사 제출 예상사용량²⁴⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁵⁾은 1차년도 약 █원, 3차년도 약 █원이 되고 bosentan, beraprost, iloprost, ambrisentan 대체로 인한 재정소요금액은 1차년도 약 █원, 3차년도 약 █원 감소될 것으로 예상됨²⁶⁾²⁷⁾.

※ 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 동시 심의 약제의 약가를 반영한 절대재정소요금액은 1차년도 약 █원, 3차년도 약 █원임.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 일본, 독일, 이태리, 스위스, 영국, 미국에 등재되어 있음.
- 신청약가는 A7 조정평균가와 대체약제 외국 약가 상대비율 적용가격보다 고가임.

○ 기타사항

- █.

Reference

1) █

- 2) 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.3.3. 기심의 및 동시에 심의되는 약제들의 비용 효과성 고려: 임상적으로 치료적 위치가 동등한 경우, 등재 의약품 외에도 기심의 및 동시에 심의되는 약제들의 비용 효과성 평가 결과를 고려하여, 신청약제의 비용 효과성을 판단할 수 있음.
- 3) Harrison's internal medicine 18th
- 4) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, European Heart Journal (2009) 30, 2493-2537
- 5) ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension, Journal of the American College of Cardiology, Vol. 53, No. 17, 2009
- 6) Nazzareno Galie et al., Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension, N Engl J Med. 2005 Nov 17;353(20):2148-57.
- 7) PAH associated with connective tissue diseases
- 8) David B. Badesch et al., Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. J Rheumatol. 2007 Dec;34(12):2417-22. Epub 2007 Nov 1.
- 9) corresponding mean placebo-corrected improvement at week 12.
위약군 보정하지 않은 6분 보행거리 변화는 20mg 군 42m(95%CI 20, 64), 40mg 군 36m(14, 58), 80mg 군 15m(-24, 54), 위약군 -13m(-36, 10)임.
- 10) mPAP: mean pulmonary artery pressure, PVR: pulmonary vascular resistance
- 11) Wilkins MR et al., Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) Study, Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1292-7
- 12) mPAP: mean pulmonary artery pressure, mRAP: mean right atrial pressure, CI: cardiac index
- 13) Peter Steele et al., Hemodynamics in pulmonary arterial hypertension (PAH): do they explain long-term clinical outcomes with PAH-specific therapy? BMC Cardiovasc Disord. 2010 Feb 22;10:9. doi: 10.1186/1471-2261-10-9.
- 14) 폐동맥 고혈압 환자 중 CTD(connective tissue disease) 대부분이 전신경화증(SSc; systemic sclerosis)과 연관된 폐동맥 고혈압임.
- 15) J Avouac et al., Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis. 2008 Jun;67(6):808-14. Epub 2007 Sep 27.
- 16) Effect size는 치료 효과의 비(치료군의 mean difference - 위약군의 difference)로 계산되며(calculated as the ratio of the treatment effect), 0.2 보다 작으면 trivial, 0.2~0.5 이면 small, 0.5~0.8이면 moderate, 0.8~1.2이면 important, 1.2 보다 크면 very important. 신뢰구간이 0을 포함하지 않는 것으로 통계적 유의성을 판단할 수 있음.
- 17) 대한고혈압학회()
- 18) Bonow: Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed; At present, beraprost is only approved for use in Japan.
- 19) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal (2009) 30, 2493-2537; Beraprost is the first chemically stable and orally active prostacyclin analogue. The RCT ALPHABET in Europe and a second in the USA with this compound have shown an improvement in exercise capacity that unfortunately persists only up to 3-6 months. There were no haemodynamic benefits.
- 20) 유지용량 기준, 대체약제의 청구량에서 신청품 급여범위인 class II, III에 해당하는 비율을 적용함 [WHO class 발생율(I/II/III/IV:1/24/63/12(%)), Humbert M. Am J Respir Crit Med 2008;177:574-579]
- 21) ()
- 22) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 23) 2011년 EDI 청구자료: 허가사항에 따라 bosentan, iloprost, ambrisentan을 처방받은 환자수 + ()으로 beraprost를 처방받은 환자수
- 24) 1차년도: () 정, 2차년도: () 정, 3차년도: () 정으로, 각 연도별 제약사 예상 시장점유율은 각각 (), (), ()%임.

25) 절대재정소요금액= 제약사 제시 신청품의 예상 사용량 X 신청약가

26) 5주 이후 유지용량 기준

27) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.

대체로 인한 재정소요금액 = (제약사 제시 신청품의 예상 사용량/1일 사용량) X (신청약가 1일 투약비용 - 대체약제 가중 1일 투약비용)