

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(보세탄을 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(신청자의견, 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) 환자의 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⁾.

- 혈액학적 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 혈액학적 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 보고된 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 treprostinil, inhaled iloprost를 단일 요법으로 사용한 후 환자의 상태를 재평가하여 병용요법을 고려함. 고위험군인 경우에는 iv epoprostenol, inhaled 또는 iv/sc treprostinil, 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,

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

- 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)