

약제 요양 급여의 적정성 평가 결과

ticagrelor 90mg

(브릴린타정90mg, 한국아스트라제네카(주))

제형, 성분·함량 :

- 1 정 중 ticagrelor 90mg

효능 효과 :

- 급성관상동맥증후군 [불안정성 협심증, ST분절 비상승 심근경색(NSTEMI) 또는 ST분절 상승 심근경색(STEMI) 환자에 있어서, 약물 치료, 관상중재시술(PCI) 또는 관상동맥회로우회술(CABG)을 받을 환자를 포함]인 성인 환자에서 아스피린과 병용하여, 혈전성 심혈관 사건(심혈관 이상으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중)의 발생률 감소

약제 급여 평가 위원회 심의 일

2012년 제13차 약제급여평가위원회 : 2012년 11월 22일

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2011년 11월 7일¹⁾

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

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “급성관상동맥증후군 [불안정성 협심증, ST분절 비상승 심근경색(NSTEMI) 또는 ST분절 상승 심근경색(STEMI) 환자에 있어서, 약물 치료, 관상중재시술(PCI) 또는 관상동맥회로우회술(CABG)을 받을 환자를 포함]인 성인 환자에서 아스피린과 병용하여, 혈전성 심혈관 사건(심혈관 이상으로 인한 사망, 심근경색, 뇌졸중)의 발생률 감소”에 허가받은 약제로, 비교약제(clopidogrel) 대비 혈전성 심혈관 사건(사망, 심근경색 등) 발생이 유의하게 낮으므로 임상적 유용성 개선이 인정되고, 경제성 평가결과 비용-효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “급성관상동맥증후군인 성인 환자에서 아스피린과 병용하여, 혈전성 심혈관 사건의 발생률 감소”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 clopidogrel, triflusal, ticlopidine” 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 새로운 계열(triazolopyrimidine)의 직접적 경구 P2Y12 억제제로서 가역적으로 ADP 수용체²⁾를 차단하여 혈소판 응집을 억제함³⁾⁴⁾
- 급성관상동맥증후군 환자에서 이중 항혈소판제 요법으로 aspirin을 투여하고 P2Y12 억제제를 추가하여 12개월 이상 유지하도록 권고됨⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾
- 급성관상동맥증후군(ACS)로 입원한 환자(n=18,624)를 대상으로 신청품(ticagrelor 부하용량 180mg, 이후 90mg bid)과 clopidogrel(부하용량 300-600mg, 이후 75mg daily)을 비교한 다기관, 이중맹검, 무작위배정 임상시험 결과⁹⁾
 - 일차 유효성 평가변수인 혈관성사망, 심근경색, 뇌졸중 발생의 합은 12개월 시점에서 신청품군(9.8%)이 clopidogrel군(11.7%) 대비 유의하게 낮았음(HR 0.84 [95% CI 0.77-0.92]; p<0.001)
 - 이차 유효성 평가변수인 심근경색(5.8% vs 6.9%, p=0.005), 혈관성사망(4.0% vs 5.1%, p=0.001)은 신청품군이 유의하게 낮았으나, 뇌졸중은 두군간에 유의한 차이가 없었음(1.5% vs 1.3%, p=0.22)
 - 일차 안전성 평가변수인 주요 출혈(11.6% vs 11.2%, p=0.43)은 두군간 유의한 차이

가 없었으나, 치명적 출혈(두군 모두 5.8%, p=0.70) 중 신청품은 두개내 출혈(0.1 vs 0.01, p=0.02)의 빈도가 높았으며 그 외의 치명적 출혈(0.1 vs 0.3, p=0.03)은 적었음

- 신청품은 clopidogrel에 비해 빠르고 일관적인 항혈소판 효과를 나타내고, 가역적으로 작용하기 때문에 약물 중단 후 빠르게 혈소판 기능을 회복하여 수술시 오래 기다릴 필요가 없는 장점이 있음¹⁰⁾¹¹⁾

○ 비용 효과성

- 급성관상동맥증후군에서 혈전증 예방 목적으로 aspirin과 2제 요법(병용) 급여 가능한 경구 항혈소판제인 clopidogrel, ticlopidine, triflusal, prasugrel 을 신청품의 대체약제로 선정함¹²⁾
- 신청품의 1일 투약비용은 ■■■■■원으로 대체약제 1일 투약비용인 ■■■■■원에 비해 고가임¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾
- 비교약제인 clopidogrel 대비 심혈관계 사건 발생율이 유의하게 감소하고, 소요비용이 고가로 경제성평가 대상에 해당하며, 급성관상동맥증후군(약물치료, PCI, CABG 포함) 환자를 대상으로 clopidogrel 대비 비용-효용분석 결과, 분석관점에 따라 LYG당 ICER는 ■■■■■원으로 제시되었으며 QALY당 ICER는 ■■■■■원 으로 비용 효과비가 수용 가능함.
 - 비용, 효과 및 효용 등에 대한 불확실성을 고려한 민감도 분석 결과 ICER는 약 ■■■■■원/QALY 임
- 일부 PCI 환자¹⁶⁾에서 대체 가능한 약제인 prasugrel 과의 임상적 유용성 및 비용 효과성 비교와 관련하여, 제외국 평가 사례¹⁷⁾ 및 각 임상시험 간 대상환자군, 프로토콜 등의 차이가 있는 점 등을 고려시 비교가 곤란함.
 - 다만, prasugrel의 경우 기 심의 이후 발표된 연구결과 약물치료 환자군¹⁸⁾에서 clopidogrel 대비 일차평가변수¹⁹⁾의 유의한 차이를 나타내지 않음²⁰⁾

○ 재정 영향²¹⁾

- 해당 약제의 대상환자수는 ■■■■■명이고²²⁾, 제약사 제출 예상사용량²³⁾를 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■■원이 되고²⁴⁾, clopidogrel, ticlopidine, triflusal 등의 대체로²⁵⁾ 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■■원 증가될 것으로 예상됨²⁶⁾
 - 다만, 제약사에서 제시한 예상사용량은 ■■■■■ 과소추정 되었을 가능성이 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가중 미국, 독일, 영국, 스위스, 이태리 등에 등재되어있음.

Reference

- 1) 기 결정신청 당시 심의
- 2) Adenosine diphosphate receptor
- 3) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics > Chap.30. Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs
- 4) Bonow: Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed. 2011
- 5) Executive Summary : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, CHEST 2012; 141(2) (Suppl):7S-47S
- 6) 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update), *Circulation. published online July 16, 2012;*
- 7) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation : The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehs215, 2012
- 8) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts), European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehs092
- 9) Wallentin L et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009 Sep 10;361(11):1045-57
- 10) 대한심장학회 [REDACTED]
- 11) 한국혈전지혈학회 [REDACTED]
- 12) 항혈전제(경구용 Heparinoid제제 및 경구용 항혈소판제) 일반원칙: 고시 제2012-75호, 2012.07.01
- 13) 대체약제의 단위비용은 향후 기등재 목록정비에 의한 인하여정 가격을 반영하여(보건복지부 고시 제2011-56호, 2011.05.30) 2011년도 연간 청구량 비중[상병코드 [REDACTED]로 aspirin과 병용]으로 가중평균가를 산출하였음
- 14) clopidogrel의 경우 전체 염(bisulfate, resinate, besylate, camsylate, napadisilate monohydrate) 제제의 가중평균가임
- 15) 병용약제 비용으로서 아스피린 제제 중 심혈관 질환 예방에 허가받은 장용정(enteric coated)의 가중평균가 (aspirin 100mg)를 포함함
- 16) prasugrel은 관상동맥중재술(PCI)이 예정된 급성관상동맥증후군 환자 중 일부(체중이 60 킬로

그램 이상이고 연령이 75세 미만(체중 ≥ 60 kg, 연령 < 75 세)인 성인에 한함)에만 허가받음

- 17) Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes, NICE TA guidance 236, Issued October 2011
- 18) 사건 발생 후 10일 이내 revascularization(PCI 또는 CABG)를 받지 않고 약물치료를 받는것으로 선정된 급성관상동맥증후군(UA, NSTEMI) 환자
- 19) 75세 미만 환자에서 심혈관성 원인에 의한 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중의 종합변수
- 20) Matthew T. Roe, et al. Prasugrel versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. N Engl J Med 2012. DOI: 10.1056/NEJMoal205512
- 21) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 22) 2011년 건강보험 청구자료 해당 상병코드()로 clopidogrel, ticlopidine, triflusal을 aspirin과 병용한 환자수임. 다만, 제약사에서 제시한 환자수는 연간 약 명 정도임
- 23) 제약사제출 예상사용량: 1차년도 정, 2차년도 정, 3차년도 정
- 24) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 년도별 예상사용량 \times 신청품의 일일투약비용(병용약제 비용 포함, 원)
- 25) 직전년도 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 후 청구비중과 동일하다고 가정함
- 26) 재정증감액 = 제약사 제시 년도별 예상사용량 \times {신청품의 일일투약비용(원) - 대체약제의 일일투약비용(원)}