

## 약제 영양급여의 적정성 평가결과

tolvaptan SD powder (as tolvaptan 15mg)  
tolvaptan SD powder (as tolvaptan 30mg)  
(삼스카정 , 한국오츠카제약(주))

**제형, 성분·함량 :**

- 삼스카정 15mg 청색의 원형 정제(각인 OTSUKA 15, 활선)
- 삼스카정 30mg 청색의 원형 정제(각인 OTSUKA 30)

**효능 효과**

- 심부전, 간경화, 항이뇨호르몬 분비 이상 증후군(SIADH) 환자 등에서 임상적으로 유의한 고혈량성(hypervolemic) 또는 정상 혈량성(euvolemic)인 저나트륨혈증 [혈청 중 나트륨 농도가 125mEq/L 미만이거나, 증상이 있으며 수분제한에 의한 보정을 할 수 없는 저나트륨혈증]의 치료

**약제 급여 평가 위원회 심의일**

2012년 제7차 약제급여평가위원회 : 2012년 6월 28일

2013년 제2차 약제급여평가위원회 : 2013년 2월 21일[재평가]

- 중앙심사평가조정위원회 : 2012년 3월 12일

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

## 가. 평가 결과

### □ 1차 심의결과(2012년 제7차 약제급여평가위원회)

#### ○ 비급여

- 신청품은 “심부전, 간경화, 항이노호르몬 분비 이상 증후군(SIADH) 환자 등에서 임상적으로 유의한 고혈량성(hypervolemic) 또는 정상혈량성(euvolemic)인 저나트륨혈증 [혈청 중 나트륨 농도가 125mEq/L 미만이거나, 증상이 있으며 수분제한에 의한 보정을 할 수 없는 저나트륨혈증]의 치료”로 허가받은 약제로 신청품의 대체약제는 없으며, 위약 대비 임상적 유용성 개선이 인정되나, 경제성 평가 결과 비용효과성이 불분명하므로 비급여 함.

### □ 최종심의결과(2013년 제2차 약제급여평가위원회)

#### ○ 급여의 적정성이 있음.

- 신청품은 “심부전, 간경화, 항이노호르몬 분비 이상 증후군(SIADH) 환자 등에서 임상적으로 유의한 고혈량성(hypervolemic) 또는 정상혈량성(euvolemic)인 저나트륨혈증 [혈청 중 나트륨 농도가 125mEq/L 미만이거나, 증상이 있으며 수분제한에 의한 보정을 할 수 없는 저나트륨혈증]의 치료”에 허가받은 약제로 신청품의 대체약제는 없으며, 위약 대비 임상적 유용성 개선이 인정되며, 경제성 평가 결과 비용효과성이 수용가능하므로 급여의 적정성이 있음.

## 나. 평가 내용

#### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “심부전, 간경화, 항이노호르몬 분비 이상 증후군(SIADH) 환자등에서의 고혈량성 또는 정상혈량성 저나트륨혈증”에 허가받은 약제로, 대체약제는 없으나, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않는 점 등을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

#### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 selective  $V_2R$  antagonist로 만성 심부전, 간경화, 항이노호르몬 분비이상 증후군으로 인한 저나트륨혈증에 수분제한을 할 수 없는 환자에서 투여시 serum  $[Na^+]$  농도를 빠르게 상승시키거나 정상화시킬 수 있으며, 신장에서 물의 재흡수를 막아 전해질 손실없이 수분배출을 유도하여 혈청나트륨 농도를 상승시키는 새로운 기전의 약제

입.1)2)3)

- 신청품은 수분제한이나(and/or) 경구용 furosemide와 salt tablets 복용에도 반응하지 않는 항이뇨호르몬분비이상 환자의 지속적이고 확실한 치료에 있어서 가장 적합한 약물로4) 만성 저나트륨혈증 환자에 효과적이지만, overcollection의 위험성이 있으며 새로운 약제로서의 안전성을 반드시 고려해야 함.5)
  - 저나트륨혈증의 단기 및 장기 치료제로 serum [Na+]가 125mEq/L 미만인 환자의 primary treatment로 신청품을 투여하며, 125mEq/L 이상인 환자는 수분제한을 할 수 없는 환자로 저나트륨혈증으로 인한 임상적 증상이 있는 환자에서만 투여하여야 함. 6)7)8)
  - 신청품의 식약청 허가사항은 혈청 나트륨 농도를 긴급히 올릴 필요가 있는 환자에서는 투여하지 말 것을 명시하고 있음.
  - EVEREST 연구에서 심부전으로 입원한 환자(4,133명) 대상으로 신청품 투여 시 저나트륨혈증의 증상을 개선시키고 decompensated 심부전으로 인한 체중감소를 향상시키는 결과를 가졌으나, 사망률과 재입원율에 대한 long-term end points를 유의하게 향상시키지는 않았음.9)
- 저나트륨혈증 치료 시 기저질환을 파악하고 치료하는 것이 매우 중요하며,10) 만성 저나트륨혈증의 기본 치료는 수분제한이며, 수분제한, potassium replacement, and/or 식염섭취로 serum [Na+] 농도를 상승시키는 것을 실패한 환자의 경우 약물학적 치료가 필요함.11)12)
- 급성 저나트륨혈증 혹은 일부 정상 혈량성 저나트륨혈증 환자에서 furosemide 투여를 고려해 볼 수 있으나 장기간 효과와 안전성에 대해 알려진 바 없으며, demeclocycline13)의 경우 신독성 유발가능성이 높아 간경화 환자에 투여 금기이며, 심부전 환자에도 주의하여 투여하여야 함.
  - 저나트륨혈증에 허가받은 약제로 3% 생리식염수 등이 등재되어 있으나, 동 약제는 전해질 및 수분의 빠른 공급에 사용토록 허가되어 있고 사용상 주의사항으로 심장·순환기계 기능장애 환자, 신장애 환자, 간경화 환자, 부종, 과다혈량 환자에서는 신중히 투여하도록 명시되어 있음.14)
- Vasopressin antagonists(vaptans)로는 신청품과 conivaptan15)이 있으며, 이러한 약물은 항이뇨호르몬분비이상으로 인한 저나트륨혈증이나 심부전 혹은 간경화로 인한 고혈량성 저나트륨혈증 환자에 serum [Na+] 농도를 높이기 위한 치료에 효과적이거나, 반드시 내원 상태에서 투약을 시작하여야 하며, 수분제한을 하지 않으면서 serum [Na+] 농도를 면밀하게 모니터링하여야 하고, 급성 저나트륨혈증의 치료에는 허가되지 않음.16)17)18)19)20)
- 기저질환으로 심부전, 간경화, 혹은 항이뇨호르몬분비이상 증후군(SIADH) 등을 가지고 있는 정상 혈량성(euvolemic) 혹은 고혈량성(hypervolemic) 저나트륨혈증 환자를 대상으로 진행된 다기관, RCT, 이중맹검, phase III 임상연구에서 위약과 대비하여 신청품의 유효성 및 안전성을 평가한 결과,21)
- Primary endpoint로 신청품 투여후 4일째와 30일째에 측정된 serum [Na+] 농도의

1일 평균 AUC의 증가는 저나트륨혈증의 정도가 mild, marked 환자 모두 신청품군이 placebo군에 비하여 높았음.<sup>22)</sup>

- 위약과 대비하여 신청품군이 투약 후 4일, 30일째 되는 시점에서 serum [Na<sup>+</sup>] 농도가 정상수치에 도달한 환자가 더 많았으며, marked 상태인 환자수도 더 적었음.
- 신청품 투여로 가장 일반적으로 나타나는 부작용은 목마름과 입마름이었음.

#### ○ 비용 효과성

- 동일한 적응증에 허가받은 약제는 없으며, 교과서<sup>23)24)</sup> 및 가이드라인<sup>25)26)27)</sup>, 관련 학회 의견<sup>28)</sup> 고려 시, 대체약제는 없음.
- 신청품의 1일 투약비용은 [ ] 원 ~ [ ] 원임<sup>29)</sup>.
  - 신청품은 RCT 3상 임상연구에서 위약대비 1일 평균 serum [Na<sup>+</sup>] AUC의 변화량(4일, 30일째)이 신청품군에서 높은 결과를 보여 임상적 효과가 개선되었음을 고려 시, 경제성평가 대상에 해당함.
  - “심부전, 간경화, 항이노호르몬 분비 이상 증후군(SIADH) 환자 등에서 고혈량성 또는 정상혈량성 저나트륨혈증 환자”를 대상으로 수행된 신청품의 비용효용분석 결과, ICER는 [ ] 원/QALY임. 다만, 신청품의 투약일수, 입원지속기간, 효용 등에 의하여 ICER의 민감한 변동을 보임.

#### ○ 재정 영향<sup>30)</sup>

##### (가) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수<sup>31)</sup>는 [ ] 명이고, 제약사 제출 예상사용량<sup>32)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>33)</sup>은 1차년도에 약 [ ] 원, 3차년도에 약 [ ] 원이 되고, 신청품의 등재로 인한 재정소요금액은 연도별 절대재정소요금액만큼 증가될 것으로 예상됨.

#### ○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 독일, 이태리에 등재되어있음.

## Reference

- 1) Harrison's online Internal Medicine 18th edition. Chapter 45. Fluid and Electrolyte Disturbances
- 2) Journal of Hepatology 2010 vol.53, 397-417 : EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis
- 3) European Heart Journal(2008)29, 2388-2442 : ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008
- 4) Harrison's online Internal Medicine 18th edition. Chapter 45. Fluid and Electrolyte Disturbances
- 5) The American Journal of Medicine(2007) Vo.120(11A), S1-S21 : Hyponatremia treatment guideline 2007: Expert Panel Recommendations
- 6) Taal:Brenner and Rector's the kidney, 9th ed. Chapter 15. Disorders of water balance - Treatment of

Hyponatremia

- 7) Taal:Brenner and Rector's the kidney, 9th ed. Chapter 50. Diuretics - Vasopressin receptor antagonists  
EVERST study - the Efficacy of Vasopressin Antagonist in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan
- 8) Bonow: Braunwald's Heart disease - A textbook of cardiovascular medicine, 9th ed. Chapter 27.  
Diagnosis and management of acute heart failure syndroms
- 9) Cleveland Clinic: Current Clinical Medicine, 2nd ed. Section 9.nephrology, Hyponatremia
- 10) Goldman: Goldman's Cecil Medicine, 24th ed. Chapter 118. Disorders of Sodium and Water Homeostasis - Hyponatremia
- 11) Harrison's online Internal Medicine 18th edition. Chapter 45. Fluid and Electrolyte Disturbances
- 12) Taal:Brenner and Rector's the kidney, 9th ed. Chapter 15. Disorders of water balance - Treatment of Hyponatremia
- 13) demeclocyclin은 국내에 허가되지 않은 약제임.
- 14) 중의염화나트륨주사액3% 등(주성분:Sodium chloride 15g/500ml)

효능효과	*3% 주사제 <b>전해질 및 수분의 빠른 공급</b> 특히 다음과 같은 경우에 사용 - 저나트륨혈증 또는 저염소혈증
용법용량	*3% 주사제 이론적 요구량에 따라 결정된 투여량을 염화나트륨으로서 시간당 100mL 이하의 속도로 천천히 점적 정맥주사 하되, 24시간동안 400mL를 초과해서는 안된다. 투여량, 투여속도는 연령, 체중, 증상에 따라 적절히 증감한다. 투여하는 동안 체액 및 전해질 평형을 모니터링해야 한다.
사용상 주의사항	2. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 1) 혈장 전해질농도가 상승되거나 정상 또는 약간 감소한 경우 2) 나트륨 및 염화물의 투여가 임상적으로 해로운 경우 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 1) 심장·순환기계기능장애 환자, 2) 신장애 환자, 3) 저단백혈증 환자, 4) 간경화 환자, 5) 부종을 동반한 나트륨저류 환자, 6) 과다혈량, 요로폐쇄 또는 절박하거나 명백한 대상부전 환자, 7) 코르티코스테로이드 또는 코르티코트로핀을 투여받고 있는 환자, 8) 염축적 환자, 9) 소아 및 고령자, 수술후 환자

- 15) conivaptant은 국내에 허가되지 않은 약제임.
- 16) Harrison's online Internal Medicine 18th edition. Chapter 45. Fluid and Electrolyte Disturbances
- 17) Journal of Hepatology 2010 vol.53, 397-417 : EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis
- 18) The American Journal of Medicine(2007) Vo.120(11A), S1-S21 : Hyponatremia treatment guideline 2007: Expert Panel Recommendations
- 19) Journal of Hepatology 2010 vol.53, 397-417 : EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis
- 20) European Heart Journal(2008)29, 2388-2442 : ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008
- 21) N Engl J Med 2006;355:2099-112 : Tolvaptan, a Selective Oral Vasopressin V<sub>2</sub>-Receptor Antagonist, for Hyponatremia
- 22) Study assessment : normal value, >135 mmol/L; mild hyponatremia, 130 ~ 135 mmol/L; marked hyponatremia, <130mmol/L
- 23) Harrison's online Internal Medicine 18th edition. Chapter 45. Fluid and Electrolyte Disturbances
- 24) Taal:Brenner and Rector's the kidney, 9th ed. Chapter 15. Disorders of water balance - Treatment of Hyponatremia
- 25) The American Journal of Medicine(2007) Vo.120(11A), S1-S21 : Hyponatremia treatment guideline 2007: Expert Panel Recommendations
- 26) Journal of Hepatology 2010 vol.53, 397-417 : EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis
- 27) European Heart Journal(2008)29, 2388-2442 : ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008
- 28) 대한신장학회 [redacted], 대한내과학회 [redacted], 대한심장학회 [redacted]
- 29) 신청품의 제약사 신청가 [redacted] : [redacted] 원/15mg, [redacted] 원/30mg

- 신청품은 허가사항에서 1일 최소 15mg에서 최대 60mg까지 증량가능함에 따라 15mg 함량으로 증량가능함을 고려 시 15mg(1정)~ 60mg(15mg 4정)의 투약비용을 산출함.
- 다만, '저함량 배수처방'의 경우 고탐량 품목의 가격이하로 조정되고 있음을 고려시 실제 1일 최대 투약비용(60mg)은 [ ] 원(30mg×2정)이며 총 투약비용은 [ ] 원(30mg×2정×30일)임.(관련근거 : 「비용효과적인 함량 의약품 사용」에 관한 기준(보건복지가족부 고시 제2007-42호, '07.8.1부터 시행)
- 신청품의 WHO DDD 는 30mg임(2012.12.30 updated)을 고려시 1회 투약비용은 신청품 30mg 기준으로 산출 시, [ ] 원임.

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

31) EDI 청구 환자수 : 저나트륨혈증(E871)로 청구한 환자수(2011년)

32) 제약사제출 예상 사용량(정) - 약가인하와 함께 예상사용량 변경제출( [ ] )

년도	예상사용량(30mg)	예상사용량(15mg)
1차년도	[ ] 정	[ ] 정
2차년도	[ ] 정	[ ] 정
3차년도	[ ] 정	[ ] 정

33) 절대재정소요금액 =  $\Sigma(\text{제약사제출 예상사용량} \times \text{함량별 신청약가})$

- 신청품의 함량별 예상사용량을 근거로 절대재정소요금액을 산출하여 합산함.