

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

Sildenafil citrate 28.090mg(as sildenafil 20mg)
(레바티오정20mg, 한국화이자)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1정중 sildenafil citrate 28.090mg(sildenafil로서 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.)

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의**

2008년 제3차 약제급여평가위원회 : 2008년 2월 22일

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2008년 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

○ 급여의 적정성이 있음

- 교과서 및 임상지침에서 신청품 사용을 권장하고 있고, 기등재된 비교약제 (bosentan hydrate, beraprost sodium)와 직·간접 비교시 신청품의 운동능력 개선 효과 및 내약성이 열등하지 않았으며, 신청품의 소요비용이 비교약제의 가중 소요 비용보다 저렴하므로 급여의 적정성이 있음.

○ 급여기준

아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 허가사항 범위이지만 동 인정기준 이외에 투여하는 경우에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

- 아 래 -

가. 대상환자

WHO 기능분류 단계 II,III에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 환자 중 아래 질환으로 진단이 확인된 환자

- Idiopathic pulmonary arterial hypertension 또는
- Familial pulmonary arterial hypertension 또는
- Pulmonary arterial hypertension associated with collagen vascular disease 또는
- Pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic to pulmonary shunts

나. 금기환자

- 이 약의 성분에 과민반응을 보이는 환자
- 어떠한 형태의 유기 질산염 제제 (니트로글리세린, 질산이소소르비드, 아밀 나이트레이트, 니트로프루싯나트륨)라도 정기적으로 혹은 간헐적으로 복용하는 환자
- 중증 간부전환자
- 저혈압 (혈압 90/50mmHg 미만) 또는 조절되지 않는 고혈압 환자 (휴식시 수축기혈압 170mmHg 초과, 휴식기 이완기혈압 100mmHg 초과)
- 지난 6개월 이내 심근경색, 뇌졸중, 생명을 위협하는 부정맥 등이 있었던 환자
- 색소성 망막염(retinitis pigmentosa) 환자 (이들 환자 중 일부는 망막 포스포디에스테라제의 유전성질환을 가짐)
- 이전의 PDE5 저해제 복용 여부와 관계없이, 비동맥전방허혈성시신경증 (Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION)으로 인해 한쪽 눈의 시력이 손실된 환자

○ 기타 고려사항

- 신청품의 비교약제와의 상대비율 적용 약가는 ■■■ 신청가■■■보다 저렴함.
- 신청품과 동일성분의 비급여 품목(비아그라정) 가격을 고려하여 저렴하게 공급하길 권장함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품의 적응증인 폐동맥고혈압 중 ‘원발성 폐동맥고혈압’은 본인부담금 산정특례 대상임¹⁾. 신청품은 WHO(또는 NYHA) 기능분류단계 II, III에 해당되는 환자에 허가되었으며, WHO(또는 NYHA) 기능분류단계 III, IV에 허가된 bosentan, iloprost 성분이 급여목록에 등재되어 있고, 원발성폐고혈압에 허가된 beraprost가 급여목록에 등재되어 있음. 따라서, 대체가능성을 고려시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당되지 않음.

○ 임상적 유용성

- 교과서²⁾³⁾ 및 임상진료지침⁴⁾⁵⁾에서 신청품(sildenafil)을 폐동맥고혈압치료제(허가사항인 WHO class II, III 포함)로 권장하고 있으며,
- sildenafil을 허가용법대로 투여(1회 20mg, 1일 3회)한 위약대조, 12주 임상시험⁶⁾에서 6분보행거리(6MWD)가 유의하게 증가하였으며(위약효과로 보정한 개선효과: 45m(99%CI 21-70, $p<0.001$), 평균 폐동맥압이(PAP)이 감소되고($p<0.01$), WHO functional class가 개선되었음($p<0.003$). 기저상태의 WHO functional class(I or II, III or IV)로 나눈 하위집단 분석에서도 6분보행거리가 모든 군에서 개선되었음. 대부분의 유해반응은 경증에서 중등도였으며 임상적으로 유의한 실험실적 이상은 없었음
- WHO functional class III인 폐동맥고혈압 환자에 대한 sildenafil 고용량(50mg씩 1일 3회)과 bosentan의 비교임상시험에서(SERAPH Study)⁷⁾, ITT분석시 RV(right ventricular) mass 변화, 심장기능(cardiac index 등), 운동능력(6분보행거리), 삶의 질 개선효과가 두 군간 유의한 차이가 없었음. sildenafil군에서 1명이 사망하고, 1명이 입원하였으며, bosentan군에서 3명이 입원하였음. 치료중단 또는 치료용량 조절이 필요한 환자는 없었으며, 안전성 면에서 두 군간 차이에 대한 언급은 없었음.
 - 다만, PP분석에서 sildenafil군이 bosentan군에 비해 6분보행거리(기저상태로부터의 변화 114m vs 50m, $p=0.044$), 삶의 질 평가점수(기저상태로부터의 변화 27점 vs 6점, $p=0.002$)가 유의하게 개선되었음.
 - 참고로, sildenafil 20mg, 40mg, 80mg씩 1일 3회 투여한 위약대조 임상(SUPER study)⁶⁾에서 운동능력개선 및 내약성의 용량 상관성은 없었음.

○ 비용 효과성

- 신청품은 “WHO 기능분류 단계 II, III에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 환자

의 운동능력 개선”에 허가받은 약제로 현재 유사 적응증에 허가받은 bosentan hydrate, beraprost sodium, iloprost 흡입제가 급여목록에 등재되어 있음⁸⁾.

- iloprost는 흡입제이고, 요양급여기준이 WHO 기능분류 단계 III, IV 환자에 bosentan hydrate 치료 후 2차적으로 사용하도록 하고 있음을 고려할 때⁹⁾, 신청품은 bosentan hydrate, beraprost sodium을 대체가능하며, 최종 청구현황을 고려하여 bosentan hydrate와 beraprost sodium을 비교약제로 선정함^{2)~10)}
 - 신청품은 WHO functional class II, III에 허가되었으나 bosentan hydrate는 WHO functional class III, IV에 허가되었고 beraprost sodium은 WHO functional class에 대한 언급없이 원발성폐고혈압에만 허가됨. 따라서, WHO functional class III의 원발성폐동맥고혈압인 경우는 bosentan hydrate와 beraprost sodium이 모두 비교가능하나, WHO functional class III의 이차성폐동맥고혈압에 대해서는 bosentan hydrate, WHO functional class II의 원발성폐고혈압인 경우는 beraprost sodium이 비교가능함.
 - 다만, beraprost sodium은 교과서(Cecil)에서 sildenafil, bosentan과 함께 언급하고 있으나 근거수준이 두 약제에 비해 낮으며, 일부 임상진료지침(ACCP)에서 삭제됨.
- 신청품과 비교약제의 비교임상⁷⁾ 결과 및 임상효과 간접 비교시¹¹⁾ 신청품은 비교약제에 비해 효과가 열등하지는 않았으므로 투약비용 비교를 통한 비용최소화 분석으로 비용효과성을 판단함.
 - 제약사에서는 신청품이 희귀질환 치료제로 경제성평가를 실시하는 것이 현실적으로 어렵다는 사유로 경제성평가자료는 제출하지 않았음.
- 신청품의 1일 소요비용은 비교약제(bosentan hydrate, beraprost sodium)의 가중 소요비용에 비해 저렴함¹²⁾
 - 다만, WHO functional class III의 경우는 비교약제에 비해 소요비용이 저렴하나, WHO functional class II의 원발성폐고혈압인 경우는 비교약제인 beraprost sodium에 비해 소요비용이 고가임¹³⁾.

○ 재정 영향

- 신청품이 bosentan hydrate, beraprost sodium을 대체하는 경우를 '07년 청구환자수를 기준으로 하여 인구성장을 및 제약사 제시 환자 점유율을 적용하여 검토한 결과, 신청품 도입으로 소요비용이 연간 ■■■ 절감됨(연간 365일 투여로 계산, 등재 3년째(2011년) 기준)¹³⁾
 - WHO functional class II에 대해서는 신청품 도입으로 연간 ■■■의 소요비용이 증가하고, WHO functional class III이상의 경우 연간 ■■■ 소요비용이 절감됨(연간 365일 투여로 계산, 등재 3년째(2011년) 기준)¹⁴⁾
- 실제 청구현황의 투약일수를 반영한 민감도 분석 결과, 연간 ■■■ 소요비용이 절감됨(등재 3년째, 2011년 기준)¹⁵⁾
- 추가 환자군을 고려한 민감도 분석 결과, 신청품 도입으로 연간 소요비용이 ■■■ 절감됨(연간 365일 투여로 계산, 등재 3년째(2011년) 기준)¹⁴⁾¹⁶⁾

○ 제 외국 등재 현황

- 미국, 독일, 영국, 스위스, 호주, 캐나다 등에 허가되어 있음.
- 호주(PBAC)와 캐나다(CEDAC)에서 원발성 폐동맥고혈압과 결합조직관련 폐동맥고혈압으로 WHO functional class III인 환자에 급여로 평가되었으며, 미국(AETNA), 호주(PBS)에서는 사전승인을 조건으로 급여하고 있음.
- 신청품의 비교약제와의 상대비율 적용 약가는 ■■■ 신청가■■■보다 저렴함¹⁷⁾

○ 기타사항

- 비급여 품목인 동일성분의 비아그라정

REFERENCE

- 1) ‘원발성폐(동맥)고혈압’은 본인일부부담금산정특례에관한기준(고시 제2006-39호, ‘06.5.25)』대 상 질환임.
- 2) Harrison’s Internal Medicine 16th, 2005
- 3) Cecil Medicine 23rd, 2007(on-line)
- 4) Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP(American College of Chest Physicians) evidence-based clinical practice guidelines. 2007
- 5) Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology, 2004
- 6) Galie N et al., Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension, N Engl J Med 2002 346(12):896-903
- 7) Wilkins MR et al., Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) Study, Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1292-7
- 8) 2008년 2월 1일 시행 약제급여목록 기준
- 9) 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항[약제], 고시 제2006-82호(‘06.11.1시행)
- 10) 2007년 연간 청구현황을 반영. beraprost는 특정코드 V202(원발성폐고혈압) 해당 청구현황을 반영함.
- 11) N Engl J Med 2005;353:2148-57. N Engl J Med 2002 346(12):896-903. J Am Coll Cardiol 2002;39:1496 -502.
- 12) 2008년 2월 1일 시행 급여목록, ‘07년 연간 청구현황을 반영한 가중평균가 적용. 비교약제의 일일 투약비용에 ‘07년 연간 EDI청구량으로 가중치를 주어 산출한 가격임(bosentan beraprost 원단위 이하 절사함.
- 13) ‘07년청구환자수 : ■■■[bosentan + beraprost(청구코드V202)]
 - 인구성장율(통계청자료): ‘09년: 0.29%, ‘10년: 0.26%, ‘11년: 0.23%
 - 제약사 점유율반영: ‘09년: ■■■
 - 투여량: 신청품- 1일 3정, bosentan - 365일 중 28일은 1일 2정, 이후 1일 4정 투여.

beraprost - 1일 6정(허가사항 3~9정) 투여

- 14) '07년 beraprost sodium 청구환자중 bosentan hydrate 청구환자와 중복되는 환자 ■■■을 WHO functional class III이상으로 가정하고, 나머지 환자는 WHO functional class II로 가정하여 WHO functional class II, III이상으로 나눔.
- 15) '07년 청구현황을 반영하여 bosentan hydrate, beraprost sodium의 평균 투약일수를 산출하여 두 약제는 신청품 도입후에도 동일한 투약일수를 반영하고, 신청품의 경우 두 약제 중 투약일수가 가장 긴 약제와 동일한 투약일수를 반영
- '07년 청구현황에서 투약일수산출: [청구금액÷환자수÷1일 소요비용]
 - bosentan: 유지용량인 1일 4정 기준, beraprost: 1일 6정 기준
 - 신청품: 1일 3정기준(128.22일 투여)
- 16) beraprost sodium은 '원발성폐고혈압'에만 허가되어 급여되고 있음을 고려할 때, WHO functional class II에 해당하는 이차성 폐동맥고혈압환자가 신청품 환자군에 추가될 수 있음. beraprost 환자(V202) 중 class II인 원발성폐고혈압환자의 ■■■배의 환자를 신규환자로 가정함.
- bosentan의 원발성폐동맥고혈압(특정코드 V202): 원발성 이외의 환자군=■■■('07년 청구현황 참조)
- 17) 신의료기술등의결정및조정기준[별표3]. 적용환율 : 2007년 9월 평균(최종고시 매매기준율)
- 18) ■■■
- * '07년 청구현황 : '08. 2. 1 현재 약제급여목록에 등재된 품목을 기준으로 '07년도 연간 건강보험 EDI 청구 심사분 반영