

## 약제 요양급여의 적정성 평가 결과

edoxaban tosilate hydrate(as edoxaban 15, 30, 60mg)  
(릭시아나정 15,30,60밀리그램, 한국다이이찌산쿄(주))

**제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 edoxaban tosilate hydrate (as edoxaban 15, 30, 60mg)

**효능 효과 :**

- 비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소
- 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료
- 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 재발 위험 감소

**약제급여평가위원회 심의일**

**2015년 제14차 약제급여평가위원회 : 2015년 12월 3일**

- 급여기준 소위원회 심의일 : 2015년 10월 28일

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

## 가. 평가 결과

### □ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소와 심재성 정맥혈전증 및 폐색전증의 치료 및 재발 위험 감소”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 효과가 유사하고, 소요비용이 대체약제보다 저렴하여 비용 효과적이므로 급여의 적정성이 있음.
- 단, 제약사가 약가협상생략기준금액( ) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 동일 적응증에 허가받은 약제가 다수 등재되어 있어 대체가능성 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 경구 factor Xa에 대한 저해제로, 교과서 및 임상진료지침에서 비판막성 심방세동(Atrial fibrillation)에서 뇌졸중 및 전신 색전증의 위험 감소와 심재성 정맥혈전증(Deep vein thrombosis) 및 폐색전증(Pulmonary embolism)의 치료 및 재발 위험 감소를 위해 사용하는 새로운 경구용 항응고제(New oral anticoagulants, NOAC)의 하나로 추천되고 있음.<sup>1)2)3)4)5)6)</sup>

### [심방 세동]

- 21세 이상이고 CHADS<sub>2</sub> 위험 평가 점수가 2 이상인 심방세동 환자(n=21,105)를 대상으로 edoxaban 60mg(감량 인자 보유 시 30mg), 30mg(감량 인자 보유 시 15mg), warfarin(INR 2-3 목표로 용량 조절)에 1:1:1 무작위 배정한 이중맹검, 이중위약, 무작위배정 3상 임상시험을 수행한 결과,<sup>7)</sup> 치료기간 동안 뇌졸중 및 전신색전증은 warfarin군에서 232명(1.50%), edoxaban 60mg에서 182명(1.18%) 발생하여 warfarin 대비 비열등성<sup>8)</sup>(p<0.001) 및 우월성(p=0.02)을 입증하였으며(HR 0.79; 97.5%CI 0.63-0.99), edoxaban 30mg에서 253명(1.61%) 발생하여 warfarin 대비 비열등성(p=0.05)을 입증함.(HR 1.07; 97.5%CI 0.87-1.31, p=0.44 for superiority)
  - 주요 출혈은 warfarin군에서 3.43%, edoxaban 60mg군에서 2.75%(HR 0.80; 95%CI 0.71-0.91, P<0.001), edoxaban 30mg에서 1.61%(HR 0.47; 95%CI 0.41-0.55, P<0.001) 나타남.

- ITT군 분석에서 저용량 edoxaban군에 비하여 고용량 edoxaban군에서 뇌졸중 및 전신색전증 발생이 유의하게 낮았으나( $P < 0.001$ ) 출혈 발생률은 유의하게 높았음.
- CHADS<sub>2</sub> 점수가 1점 이상이고 18-80세인 대만, 한국, 홍콩, 싱가포르의 비판막성 심방세동환자( $n=235$ )를 대상으로 edoxaban 60mg, 30mg, warfarin(INR 2-3 목표로 용량 조절)에 1:1:1 무작위 배정한 이중맹검, 무작위배정, 공개 2상 임상시험을 수행한 결과,<sup>9)</sup> 전체 출혈은 edoxaban 60mg군에서 23.8%, edoxaban 30mg군에서 20.3%, warfarin군에서 29.3%로 나타남. 대부분의 피험자가 경미한 출혈을 경험하였으며, 주요 출혈은 edoxaban군에서는 나타나지 않았고 warfarin군에서는 2명 나타남(망막출혈 1명과 치명적인 상부위장관 출혈 1명). 모든 군에서 출혈 발생률이 낮았으며, 각 군간의 통계적으로 유의한 차이는 없었음.
  - 하위군 분석 결과, 출혈 발생률은 체중 60kg 이하인 피험자가 60kg 미만인 피험자보다 높았으며, 로지스틱 회귀분석에서 모든 출혈 발생에 대한 몸무게의 오즈비가 2.38( $p=0.048$ )로 나타남.
- 심방세동 환자를 대상으로 warfarin 또는 새로운 경구용 항응고제(NOAC, dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban, edoxaban 포함)의 유효성과 안전성을 평가한 4개의 RCT에 대한 메타분석을 함<sup>10)</sup>
  - NOAC은 와파린에 비해 뇌졸중 및 전신색전증이 19% 유의하게 감소하였으며(RR 0.81; 95%CI 0.73-0.91,  $p < 0.0001$ ), 특히 출혈성 뇌졸중이 많이 감소하였음. NOAC은 warfarin에 비하여 모든 원인으로 인한 사망과 두 개 내 출혈에서 유의한 감소를 보였으며, 허혈성 뇌졸중 및 심근 경색의 예방 효과는 유사하였으나 위장관 출혈이 증가함.
  - 저용량 NOAC<sup>11)</sup>은 warfarin에 비해 뇌졸중 및 전신색전증에서 종합적으로 유사한 감소 효과를 보였으며, 모든 원인으로 인한 사망이 유의하게 감소하였고, 주요 출혈은 감소하였으나 유의하지 않았음.

#### [정맥혈전색전증(VTE) {심재성 정맥혈전증(DVT) 및 폐색전증(PE)}]

- DVT 또는 PE로 진단 받은 18세 이상의 환자( $n=8,240$ )를 대상으로 edoxaban 60mg(감량 인자 보유 시 30mg), warfarin에 1:1 무작위 배정한 이중맹검, 이중위약, 무작위배정 3상 임상시험을 수행한 결과,<sup>12)</sup> 전체 시험기간 중 VTE의 재발률은 warfarin군(INR 2.0-3.0, therapeutic range 63.5%) 3.5%(146/4,122), edoxaban군 3.2%(130/4,118)이었음(HR 0.89; 95% CI 0.70-1.13,  $p < 0.001$  for noninferiority).
  - edoxaban 용량 감소를 필요로 하는 하위군에서 VTE의 재발률은 edoxaban군 3.0%(22/733), warfarin군 4.2%(30/719)로 나타남(HR 0.73; 95% CI 0.42-1.26).
  - 임상적으로 유의한 출혈 발생률은 warfarin군 10.3%, edoxaban군 8.5%이며(HR 0.81; 95%CI 0.71-0.94,  $p=0.004$  for superiority), 주요 출혈 발생률은 warfarin군 1.6%,

edoxaban군 1.4%이었음(HR 0.84; 95% CI 0.59-1.21).

- VTE 환자를 대상으로 warfarin 또는 NOAC의 급성/장기간 치료 및 연장 치료의 유효성 및 안전성을 평가한 10개의 RCT에 대한 메타분석을 함.<sup>13)</sup>
  - DVT 및 PE 환자에 대한 초기 및 장기간 치료에서 NOAC은 표준치료요법<sup>14)</sup>만큼 효과적이었음(RR 0.91; 95%CI 0.79-1.06). Index PE 환자의 재발성 VTE 예방에 대하여 NOAC은 표준치료 대비 동등한 효과를 보였으며(RR 0.88; 95%CI 0.70-1.11), index DVT 환자에서도 마찬가지였음.(RR 0.93; 95%CI 0.75-1.16) (P for subgroup differences=0.76)
  - VTE 연장 치료 결과 NOAC은 VTE 재발 방지에서 와파린만큼의 효과를 보였으며 (RR 1.44; 95%CI 0.79-2.62), 위약보다 효과적이었음(RR 0.20; 95%CI 0.09-0.44).
  - VTE의 초기 및 장기간 치료에서 NOAC은 표준치료요법과 비교 시, 임상적으로 유의한 출혈의 위험을 낮추었으며(RR 0.72; 95%CI 0.57-0.91), 이는 index PE 및 index DVT 환자에서 일관되었음. 또한 VTE의 연장 치료에서 임상적으로 유의한 출혈의 위험은 warfarin과 비교 시 NOAC에서 더 낮았고(RR 0.55; 95%CI 0.42-0.72), 위약과 비교시 NOAC에서 더 높았음(RR 2.61; 95%CI 1.24-5.50).
- VTE 환자를 대상으로 NOAC의 상대적인 유효성 및 안전성을 평가하기 위하여 6개의 RCT에 대하여 비경구 항응고제+와파린 요법을 공통대조군으로 하는 간접 비교 분석을 실시함.<sup>15)</sup>
  - 유효성 평가변수 중 사망률, 재발성 VTE, 재발성 DVT, 재발성 PE는 dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban 간에 유의한 차이가 없었음. 주요 출혈에 대한 위험은 apixaban 대비 dabigatran(RR 2.69; 95%CI 1.19-6.07), edoxaban(RR 2.74; 95%CI 1.40-5.39)에서 증가하였음.
- 학회 의견<sup>16)17)</sup>에 따르면 신청품은 1일 1회 요법이므로 다른 NOAC 약제와 비교시 1일 2회 요법인 dabigatran, apixaban과 1일 1회 요법이지만 식사와 함께 투여해야 하는 rivaroxaban에 비하여 복용이 편리함. Dabigatran은 주로 신배설 되어 중증의 신장애 환자(CrCL<30mL/min)에서 금기인데 반해, 신청품과 rivaroxaban, apixaban은 CrCL가 15mL/min 이하인 말기 신질환 환자와 중증의 간질환 환자에서는 금기임.

#### ○ 비용 효과성

- 해당적응증에 허가된 NOAC 제제인 rivaroxaban, dabigatran etexilate, apixaban을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제 대비 효과가 유사하고, 1일 소요비용 비교시 신청품(체중 60kg

이하(30mg): ■■■, 체중 60kg 초과(60mg): ■■■원)은 대체약제의 가중일일투약비용(체중 60kg 이하: ■■■원, 체중 60kg 초과: ■■■원) 대비 저가임.<sup>18)</sup>

- 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 ■■■원/15mg, ■■■원/30mg, ■■■원/60mg임.<sup>19)</sup>
- 신청품의 약가협상생략기준금액은 ■■■원/15mg, ■■■원/30mg, ■■■원/60mg임.<sup>20)</sup>

○ 재정 영향<sup>21)</sup>

- 해당적응증의 대상 환자수<sup>22)</sup>는 ■■■명으로 분석되었고, 제약사 제출 예상사용량<sup>23)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>24)</sup>은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고 대체 약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원 감소할 것으로 예상됨<sup>25)</sup>.

※ 신청품의 대상 환자 수 및 투여일수, 신청품의 점유율 등에 따라 재정소요금액은 변동될 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 스위스, 영국에 등재되어있음.

## Reference

- 1) Current Therapy in Vascular and Endovascular Surgery Fifth Edition (2014)
- 2) Goldman-Cecil Medicine, Twenty-Fifth Edition
- 3) Hematology: Basic Principles and Practice, Sixth Edition
- 4) 2014 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. Canadian Journal of Cardiology, 2014; 30(10): 1114-1130
- 5) 정맥혈전색전증의 예방과 치료. 대한혈관외과학회 권고안 (2013)
- 6) 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology(ESC). European Heart Journal, 2014
- 7) Giugliano RP et al. Edoxaban versus Warfarin in patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2013;28;369(22):2093-104
- 8) 문헌에서 1차 효과 지표 관련 위험비에 대한 단측 97.5% 신뢰구간의 상한값이, 위약 대비 warfarin 이익의 50%인 1.38을 초과하지 않으면 비열등성을 만족한다고 정의함.
- 9) Namsik Chung et al. Safety of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation. Thromb Haemost 2011; 105(3): 535 - 545
- 10) Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet, 2014 Mar 15; 383(9921): 535-544
- 11) RE-LY 연구에서 dabigatran 110mg 하루 2 번 투여군과 ENGAGE AF-TIMI-48에서 edoxaban 30mg 하루 한 번 투여군 포함
- 12) The Hokusai-VTE investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;369: 1406-15.
- 13) Gomez-Outes A et al. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: an evidence-based review. Vascular Health and Risk Management 2014, 10:627-639.
- 14) heparin or enoxabarin  $\geq 5$  days+warfarin dose-adjusted(INR:2.0-3.0)
- 15) Kang N et al. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. Thromb Res. 2014 Jun;133(6):1145-51.
- 16) 대한심장학회 ( )
- 17) 한국혈전지혈학회 ( )
- 18) 신청품은 환자 체중(60kg 기준)에 따라 상용량이 구분되므로, 환자 체중에 따른 대체약제의 대응 용량으로 투약비용을 비교함
- 19) 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1. 평가기준 별첨1. 투약비용 산출 3. 대체약제 가중평균가 3.3 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용 환산: 신청품의 함량이 여럿인 경우, 상용량이 되는 신청함량의 단위 비용을 산출하고 이를 기준으로 나머지 함량의 단위 비용을 산정기준 나-(2)에 따라 환산함. 따라서, 15mg의 가격은 상용량인 30mg, 60mg 각각을 기준으로 산정된 금액 이하로 함.
- 20)
- 21) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 22) 대체약제들이 해당 적응증에 급여 적용된 시점을 고려하여, 2013-2014년의 대체약제를 청구한 환자수의 연평균성장률(CAGR)을 반영하여 당해년도를 기준으로 산출함 (심방세동: 명, 정맥혈전색전증: 명)

23) 제약사제출 예상사용량 (제약사는 15mg의 예상사용량이 적으므로 제시하지 않음)

(단위: 정)	1차년도	2차년도	3차년도
15mg	-	-	-
30mg	■	■	■
60mg	■	■	■

24) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 × 신청약가

25) 재정영향 = 제약사 제출 예상사용량 × (신청품 일일투약비용 - 대체약제 가중일일투약비용)