

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

mirabegron 50mg, 25mg

(베타미가서방정 50, 25밀리그램, 한국아스텔라스제약주)

제형, 성분·함량 :

- 1정 중 mirabegron 50mg, 25mg

효능 효과 :

- 성인: 과민성 방광 환자에서 발생할 수 있는 절박뇨, 빈뇨 및/또는 절박요실금 증상의 치료

약제급여평가위원회 심의일

2015년 제9차 약제급여평가위원회 : 2015년 8월 13일

- 급여기준자문위원회 : 2015년 7월 23일

※ 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

□ 최종결과

○ 제약사가 ■■■이하를 수용했으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2015년 제9차 약제급여평가위원회평가결과: 비급여

- 신청품은 “성인: 과민성 방광 환자에서 발생할 수 있는 절박뇨, 빈뇨 및/또는 절박요실금 증상의 치료”에 허가받은 약제로, 위약 대비 직접비교 임상시험 결과 24시간 평균 실금, 배뇨, 절박요실금 횟수 변화 등에서 개선을 보였고 대체약제와 효과가 유사하나, 소요비용이 대체약제보다 고가에 해당하므로 비급여함
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(■■■원/50mg, ■■■원/25mg) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의 ■■■) 이하로 상한금액 협상 절차를 생략함

나. 평가 내용

○ 진료 상 필수 여부

- 신청품은 “성인: 과민성 방광 환자에서 발생할 수 있는 절박뇨, 빈뇨 및/또는 절박요실금 증상의 치료”에 허가받은 약제로, solifenacin, tolterodine, fesoterodine, oxybutynin, propiverine, trospium, imidafenacin 등 대체 가능한 약제가 등재되어 있으므로 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음

○ 임상적 유용성

- 신청품은 과민성방광에 허가받은 최초의 β 3-아드레날린성 수용체 효현제로, 1일 1회 복용하는 경구제임
 - 신청품은 방광 용량을 증가시키는 β 3-아드레날린 수용체를 활성화함으로써 방광의 충만-배뇨 주기(urinary bladder fill-void cycle)의 저장 단계에서 배뇨근 평활근을 이완시킴¹⁾
- 신청품은 교과서²⁾³⁾ 및 임상진료지침⁴⁾⁵⁾에 과민성방광 증상에 일차약제로 고려되거나 항무스카린제에 적절한 반응이 없거나 내약성이 없는 환자에게 고려될 수 있다고 언급됨. 일부 임상진료지침⁶⁾에는 임상시험에서 신청품군에서 나타난 아드레날린성 부작용은 가벼우며 임상적으로 의미가 있지 않았으나, 신청품 투여 시 환자들에게 장기적인 부작용에 대해서 경고할 필요가 있다고 언급된 바 있음
- 신청품은 과민성방광 환자 대상으로 수행된 무작위배정, 위약 및 tolterodine ER 4mg (안전성 분석) 대조 3상 임상 3건(CAPRICORN⁷⁾, SCORPIO⁸⁾, ARIES⁹⁾)의 통합 분석 (total n=3542)에서,¹⁰⁾

- 1차 평가지표인 기저상태 대비 24시간 평균 실금, 배뇨 횟수 변화에서 신청품은 위약 대비 유의하게 개선을 보였음(배뇨 -0.55회; 95% CI -0.75, -0.36; p<0.05; FAS군, 실금 -0.40회; 95% CI -0.58, -0.21; p<0.05; FAS-I군)¹¹⁾
- 주요 2차 지표인 1일 절박요실금 횟수 및 요절박(PPIUS grade 3 or 4) 횟수 등에서 위약과 비교 시 유의한 차이 없었음(위약 대비 절박요실금 횟수 변화량 차이 -0.40회; 95% CI -0.57, -0.23, p<0.05; FAS-I군, 위약 대비 요절박 횟수 변화량 차이 -0.64회; 95% CI -0.89, -0.39, p<0.05; FAS군)
- 환자 보고 치료만족도(TA-VAS¹²⁾) 평가 시, 위약 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타냈으나 임상적으로 유의한 차이에는 미치지 못함(adjusted difference vs. placebo : 0.76, p<0.05; FAS군)¹³⁾
- 신청품의 이상반응의 발생률은 위약, mirabegron, tolterodine 세 군간 유사했음 (placebo 47.7%, total mirabegron 46.0%, tolterodine ER 4mg 46.7%). 신청품군에서 가장 흔한 치료관련 이상반응은 고혈압, 비인두염, 요로감염이었으며, 치료관련 이상반응으로 인한 투여 중단률은 세 군에서 유사하게 나타남. 그 외 신청품의 구갈 발생은 위약과 유사하였고, tolterodine 보다 낮았음(위약 1.6%, total mirabegron 1.5%, tolterodine 9.5%)
- 이 외에 항무스카린제(tolterodine, oxybutynin, darifenacin, trospium, solifenacin, fesoterodine) 대비 신청품의 효과 및 안전성에 대한 혼합분석¹⁴⁾ 결과,¹⁵⁾ 치료 12주째 기저치 대비 24시간 동안 배뇨, 실금, 절박요실금 횟수 변화에서 solifenacin 10mg은 신청품 대비 배뇨, 절박요실금 횟수 변화에서 유의한 개선을 나타냈고, 이외의 약제들은 신청품과 유의한 차이가 없었음. 안전성 분석 지표인 구갈과 변비에서 신청품은 위약과 비슷한 발생률을 보였고, 분석에 포함된 항무스카린제들에 비해 발생률이 낮았음. 다만, 해당 MTC는 대상 문헌들의 환자 기저 상태 차이(OAB 중증도 등), 추적관찰 기간의 차이(유효성: 8주-16주, 안전성: 4-16주) 등으로 인한 이질성이 있어 결과 해석에 제한점이 있음
- 관련 학회에서는 신청품은 과민성 방광의 치료에 위약군에 비하여 의미 있는 호전을 보였고, 이는 기존의 경구용 약제와 유사한 결과라는 의견임. 또한, 신청품은 약리학적 특성상 무스카린 수용체를 억제하지 않기 때문에 기존 항무스카린제의 주요 부작용인 구갈의 발생이 적은 장점이 있다는 의견임¹⁶⁾¹⁷⁾

○ 비용 효과성

- 신청품은 과민성방광 증상 치료에 허가받은 최초의 β 3-아드레날린성 수용체 효현제로, 교과서, 가이드라인, 관련 학회의견 등을 고려하여 기존 항무스카린제인 tolterodine, solifenacin, propiverine, oxybutynin, trospium, fesoterodine, imidafenacin을 신청품의 대체약제로 선정함

- 신청품의 1일 소요비용(■원)은 대체약제 가중소요비용(■원) 대비 고가임
 - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 ■원/50mg/정, ■원/25mg/정¹⁸⁾임
 - 신청품의 약가협상생략기준금액은 ■원/50mg/정, ■원/25mg/정¹⁹⁾

○ 재정 영향²⁰⁾

1) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수²¹⁾는 약 ■명으로 분석되었고, 제약사 제출 예상사용량²²⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²³⁾은 1차년도 약 ■원, 3차년도 약 ■원이 되고, 기존 항콜린제(solifenacin, tolterodine, fesoterodine, oxybutynin, propiverine, trospium, imidafenacin)의 대체로 인한 재정소요금액은 1차년도 약 ■원, 3차년도 약 ■원이 증가할 것으로 예상됨²⁴⁾
 - 다만, 제약사 제출 예상사용량은 신청품의 점유율을 ■로 가정하여 산출한 것으로 추후 변동될 수 있음

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 해당 적응증의 대상 환자수²⁵⁾는 약 ■명으로 분석되었고, 제약사 제출 예상사용량²⁶⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁷⁾은 1차년도 약 ■원, 3차년도 약 ■원이 되고, 기존 항콜린제(solifenacin, tolterodine, fesoterodine, oxybutynin, propiverine, trospium, imidafenacin)의 대체로 인한 재정소요금액은 없음²⁸⁾
 - 다만, 제약사 제출 예상사용량은 신청품의 점유율을 ■로 가정하여 산출한 것으로 추후 변동될 수 있음

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 일본, 미국, 이태리, 스위스, 영국에 등재되어 있음

Reference

- 1) PDR (Drug Summary : mirabegron)
- 2) pharmacotherapy 9e. Chapter 68. Urinary Incontinence
- 3) Goldman Cecil medican, 25th (2016) > Ch.26 Incontinence
- 4) EAU(European Association of Urology)_Guidelines on Urinary Incontinence (2014. 4.)
- 5) American Urological Association(2014) DIAGNOSIS AND TREATMENT OF OVERACTIVE BLADDER (Non-Neurogenic) IN ADULTS: AUA/SUFU GUIDELINE
- 6) EAU(European Association of Urology)_Guidelines on Urinary Incontinence (2014. 4.)
- 7) Herschorn et al., A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the β_3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. Urology. 2013;82(2):313-20
- 8) Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. Eur Urol. 2013;63(2):283-95
- 9) Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. J Urol. 2013;189(4):1388-95
- 10) Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. Int J Clin Pract. 2013;67(7):619-32
- 11) FAS군(full analysis set) : who had 1 micturition measurement at baseline and 1 postbaseline micturition measurement, FAS-I (FAS-incontinence set) : FAS patients who reported 1 incontinence episode at baseline

	placebo	mirabegron 50mg	mirabegron 100mg	mirabegron 25mg
SAF (safety analysis set)	n=1380	n=1375	n=929	n=432
FAS (full analysis set)	n=1328	n=1324	n=890	-
FAS-I (FAS-incontinence)	n=878	n=862	n=577	-

- 12) TS-VAS; Treatment Satisfaction-Visual Analogue Scale
- 13) 신청품의 유럽 허가(EMA) 시, TS-VAS의 변화량의 위약 대비 1cm 이상 차이가 clinically minimally important difference(MID)이며 신청품은 그 차이에 미치지 못했으나 주요 도메인에서 개선을 보인 경향성이 있는 것으로 평가됨
- 14) MTC : Bayesian mixed treatment comparisons
- 15) Khaled Maman et al. Comparative Efficacy and Safety of Medical Treatments for the Management of Overactive Bladder: A Systematic Literature Review and Mixed Treatment Comparison. European Urology 2014;65(4):755-65
- 16) 대한비뇨기과학회()
- 17) 대한산부인과학회()
- 18) 약제급여평가위원회 세부평가기준 별첨1. 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 환산
- 19) ()
- 20) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 21) 2012-2014년의 대체약제를 청구한 환자수의 연평균성장률(CAGR)을 반영하여 당해년도를 기준으로 산출함
- 22) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
예상사용량	정	정	정
50mg	정	정	정
25mg	정	정	정

23) 절대재정소요금액=제약사 제시 신청품의 예상 사용량(합량별) X 신청약가(합량별)

24) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.

대체로 인한 재정소요금액 = (제약사 제시 신청품의 총 예상 사용량/1일사용량) X (신청약가 1일 투약비용-대체약제 가중 1일 투약비용)

25) 2012-2014년의 대체약제를 청구한 환자수의 연평균성장률(CAGR)을 반영하여 당해년도를 기준으로 산출함

26) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
예상사용량	정	정	정
50mg	정	정	정
25mg	정	정	정

27) 절대재정소요금액=제약사 제시 신청품의 예상 사용량(합량별) X 대체약제 가중평균가(합량별)

28) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.

대체로 인한 재정소요금액 = (제약사 제시 신청품의 예상 사용량/1일사용량) X (신청약가 1일 투약비용-대체약제 가중 1일 투약비용)