

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

sacubitril/valsartan sodium hydrate (as
sacubitril/valsartan) 50mg, 0.1g, 0.2g

(엔트레스토필름코팅정50,100,200밀리그램(한국노바티스(주)))

제형, 성분·함량 :

- 1정 중 sacubitril/valsartan (combined as a sodium salt hydrate complex)
56.551mg, 0.11313g, 0.226206g

효능 효과 :

- 만성심부전: 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자(NYHA class II-IV)에서 심혈관 질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소

약제급여평가위원회 심의일

2017년 제1차 약제급여평가위원회 : 2017년 1월 12일

2017년 제3차 약제급여평가위원회 : 2017년 3월 9일[재심의]

2017년 제6차 약제급여평가위원회 : 2017년 6월 8일[재평가]

- 약제급여기준소위원회 심의일 : 2016년 6월 22일

※ 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 심의 결과(2017년 제1차 약제급여평가위원회)

○ 재심의

- 비용효과성 및 재정영향의 불확실성에 대한 자료 보완 후 재심의기로 함.

□ 재심의 결과(2017년 제3차 약제급여평가위원회)

○ 비급여

- 신청품은 “만성심부전: 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자(NYHA class II-IV)에서 심혈관 질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소”에 허가받은 약제로 비교약제인 enalapril과 비교시 심혈관 질환으로 인한 사망률과 심부전으로 인한 입원률을 감소시켰으므로 임상적 유용성 개선이 인정되나, 경제성평가 결과 비용-효과비가 수용하기 곤란함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액 (■■■■원/50mg, ■■■■원/100mg, ■■■■원/200mg) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략 기준금액(대체약제 가중평균가의 90%) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

□ 최종 결과(2017년 제6차 약제급여평가위원회)

○ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “만성심부전: 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자(NYHA class II-IV)에서 심혈관 질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소”에 허가받은 약제로 enalapril 대비 심혈관 질환으로 인한 사망률과 입원률을 감소시켰으므로 임상적 유용성 개선이 인정되며, 경제성평가 결과 비용-효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “만성심부전: 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자(NYHA class

II-IV)에서 심혈관 질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소”에 허가받은 약제로, 해당 적응증에 사용 가능한 약제가 다수 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 네프릴리신 억제제인 사쿠비트릴과 ARB 계열의 발사르탄의 작용기를 가지고 있는 ARNI(Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor) 계열로서 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자(NYHA class II-IV)에서 심혈관 질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성을 감소시키는 경구제¹⁾임.
- 신청품은 교과서²⁾³⁾⁴⁾ 및 임상진료지침에서 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자에서 사망률과 이환률을 감소시키기 위한 1차 치료제 혹은 ACE inhibitor(또는 ARB)를 대체할 수 있는 약제로 대두될 가능성이 있다고 언급⁵⁾하고 있으며, ACE inhibitor(또는 ARB)를 대체 할 수 있는 약제로 권고⁶⁾⁷⁾하고 있음.
- 신청품의 임상문헌으로 enalapril 대비 3상 직접비교 임상시험(PARADIGM-HF) 및 생존한 환자에 대한 관련 후속연구⁸⁾가 검색됨.
 - **[enalapril 대비 3상 직접비교 임상시험(PARADIGM-HF)⁹⁾** 심박출률 40% 이하(35% 이하로 변경)의 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자(NYHA class II ~ IV)를 대상(n=8442)으로 한 3상 임상시험에서 1차 평가지표인 심혈관 질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성은 신청품군(n=914, 21.8%)이 enalapril 군(n=1117, 26.5%)에 대하여 통계적으로 유의한 차이(HR 0.80; 95% CI, 0.73-0.87; p<0.001)를 보였음.
 - ✓ 심혈관질환으로 인한 사망은 신청품군의 13.3%(n=558), enalapril군의 16.5%(n=693)에서 발생(HR, 0.80; 95% CI, 0.71-0.89; p<0.001)하였고, 심부전으로 인한 입원은 신청품군의 12.8%(n=537), enalapril군의 15.6%(n=658)에서 발생하였음.
 - ✓ 모든 원인에 의한 사망은 신청품군(n=711, 17.0%)에서 enalapril군(n=835, 19.8%)과 비교하여 감소(HR, 0.84; 95% CI, 0.76-0.93; p<0.001)하였고, 부작용(10.7% vs. 12.3%, p=0.03) 또는 신장 손상(0.7% vs. 1.4%, p=0.002)으로 인한 중단은 신청품군이 enalapril군보다 적었음.
 - **[생존한 환자에 대한 관련 후속연구¹⁰⁾** PARADIGM-HF 임상시험에서 생존한 환자들(PARADIGM-HF 전체 대상환자(n=8442)의 87%)을 대상으로 한 임상시험

결과, 신청품군(n=520)에서 enalapril군(n=604)에 비하여 새로운 약물, 주사 치료 또는 이뇨제 일일 용량 증가 등을 필요로 하는 심부전 악화를 겪은 환자가 더 적었음(HR, 0.84; 95% CI, 0.74-0.94; p=0.003).

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 관련 급여기준(안), 교과서¹¹⁾¹²⁾¹³⁾ 및 임상진료지침¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾을 고려하여 해당 적응증에서 사용 가능한 ACE inhibitor(perindopril, quinapril, enalapril, captopril, ramipril, lisinopril, benazepril)와 ARB 제제(candesartan, valsartan)를 대체 가능할 것으로 판단됨.
- 신청품의 1일 소요비용은 [REDACTED]원으로 대체약제(치료법)의 1일 투약비용 [REDACTED]원 대비 고가임.
- 경제성평가 결과(비용-효용분석)
 - 신청품은 “좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자”를 대상으로 대체약제 대비 심혈관질환으로 인한 사망 또는 심부전 악화로 인한 입원 등 임상효과가 유의하게 개선되었고, 소요비용이 고가로 경제성평가대상에 해당하며, 제약사에서 제출한 경제성평가자료 검토결과, ICER는 비용-효용 분석 결과 [REDACTED]원/QALY (비교약제: perindopril), [REDACTED]원/QALY(비교약제: candesartan)임.¹⁷⁾

○ 재정 영향

- 해당 적응증의 대상 환자수는 약 [REDACTED]명¹⁸⁾이며, 제약사 제출 예상 사용량¹⁹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁰⁾은 1차년도에 약 [REDACTED]원, 3차년도에 약 [REDACTED]원이 되고, ACE inhibitor 또는 ARB 제제의 대체로 재정소요금액²¹⁾은 1차년도에 약 [REDACTED]원, 3차년도에 약 [REDACTED]원이 증가될 것으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수 및 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일, 이태리, 스위스에 등재되어 있음.

