

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

macitentan 10mg

(옵서미트정10밀리그램, 악텔리온파마수티컬즈코리아㈜)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 macitentan 10mg

☐ **효능 효과 :**

- WHO 기능분류 II~III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 성인 환자의 장기 치료.
이 약은 특발성 폐동맥고혈압, 유전성 폐동맥고혈압, 결합조직질환과 연관된 폐동맥고혈압, 선천성 심장질환과 연관된 폐동맥고혈압 환자에서 유효성이 입증되었다.

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2015년 제9차 약제급여평가위원회 : 2015년 8월 13일

- 급여기준자문위원회 : 2015년 5월 21일

※ 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 “WHO 기능분류 II~III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 성인 환자의 장기 치료”에 허가받은 약제로, 위약 대비 직접비교 임상시험 결과 폐동맥고혈압의 사망률과 이환율 복합지표에서 개선을 보였으며, 대체약제 대비 효과 개선이 불분명하나 소요비용이 고가로 비용효과적이지 않으므로 비급여함
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(■■■원/정) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의 ■■■) 이하로 상한금액 협상 절차를 생략함

나. 평가 내용

○ 진료 상 필수 여부

- 신청품은 “WHO 기능분류 II~III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 성인 환자의 장기 치료”에 허가받은 약제로, bosentan, ambrisentan 등 대체 가능한 약제가 등재되어 있으므로 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음

○ 임상적 유용성

- 신청품은 교과서 및 임상진료지침에서 WHO 기능분류 단계 II, III에 해당하는 폐동맥고혈압 환자의 치료에 사용하도록 추천(I-B)되고 있음¹⁾²⁾³⁾
- 신청품은 1일 1회 10mg(1정)을 복용하는 dual endotheline receptor antagonist로, bosentan의 구조를 변경하여 개발된 약임. 신청품은 지속적인 receptor binding과 강화된 조직 침투력이 특징적임
- 신청품은 단일요법으로 사용하거나 PDE-5 inhibitors 또는 흡입/경구 프로스타노이드 제제와 병용투여 하도록 허가받았으며, 만 18세 미만 소아에 대한 안전성·유효성은 확립되지 않았음
- 신청품의 3상 임상시험에서 12세 이상 WHO FC II 이상, 6MWD 50m 이상의 폐동맥고혈압 환자(n=742)를 대상으로 신청품 3mg, 10mg은 위약과 비교 시 1차 복합평가변수인 PAH 관련 mortality/morbidity⁴⁾를 유의미하게 개선시켰음(macitentan 10mg vs. placebo : hazard ratio 0.55; 97.5% CI, 0.39-0.76; P<0.001)⁵⁾
- 2차 평가변수인 6개월째 6MWD 변화, 6개월째 WHO FC 개선을 나타낸 환자 비율, PAH 관련 사망 또는 입원은 위약 대비 유의하게 개선됨(6MWD: 22.0m 증가; 97.5% CI,

3.2-40.8; P=0.008, WHO FC 개선: 22% vs. 13%; p=0.006, PAH 관련 사망 또는 입원 : hazard ratio 0.50; 97.5% CI, 0.34-0.75; P<0.001)

- 이상반응 관련, 이상반응으로 인해 투여를 중단한 환자 비율은 신청품 10mg 군에서 10.7%, 위약군에서 12.4%였음. 말초부종 발생 비율, 간효소 수치가 상승한 환자 비율은 각 군간 유사하였음(말초부종 발생률 신청품군 18.2% vs. 위약군 18.1%, ALT나 AST 수치가 정상치의 3배 이상 상승한 환자 비율 신청품군 4.5% vs. 위약군 3.4%)
- 폐동맥 고혈압 가이드라인에 endotheline-A, -B receptor의 dual antagonists(bosentan, macitentan)와 선택적 endotheline A receptor antagonist(ambrisentan)의 효과는 비슷할 것으로 언급됨⁶⁾
- 관련 학회에서는 ERA계열 약물들의 주요 부작용으로 간독성, 부종, 두통, 홍조 등이 보고되고 있으며, 간독성의 경우 주기적인 간기능 검사를 통해 추적 관찰해야 한다는 의견임⁷⁾

○ 비용 효과성

- 신청품은 ERA 계열의 폐동맥고혈압의 치료제로, 교과서, 가이드라인, 급여기준, 관련 학회의견 등을 고려하여 동일계열인 bosentan, ambrisentan을 신청품의 대체약제로 선정함
- 신청품의 1일 소요비용(■■■■원)은 대체약제 가중소요비용(■■■■원) 대비 고가임
 - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 ■■■■원(/정)임
 - 신청품의 약가협상생략기준금액은 ■■■■원(/정)임⁸⁾
- 제약사에서는 WHO 기능분류 III단계 폐동맥고혈압 환자를 대상으로 bosentan 투여군 대비 비용-효용 분석 결과를 제시하였으나, 비교약제 대비 임상 효과 개선의 근거로 제출된 환자개별자료 분석결과는 분석자료원, 교환가능성, 분석방법 및 분석결과 해석에 불확실성이 크므로, 현재 제출된 자료로는 bosentan 대비 효과 개선에 대한 근거가 불충분하여 비용효용분석 대상으로 보기 어려움

○ 재정 영향⁹⁾

1) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수¹⁰⁾는 약 ■■■■명으로 분석되었고, 제약사 제출 예상사용량¹¹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹²⁾은 1차년도 약 ■■■■원, 3차년도 약 ■■■■원이 되고, bosentan, ambrisentan의 대체로 인한 재정소요금액은 1차년도 약 ■■■■원

원, 3차년도 약 ■■■원이 증가할 것으로 예상됨¹³⁾

- 다만, 제약사 제출 예상사용량은 추후 변동될 수 있음

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 해당 적응증의 대상 환자수¹⁴⁾는 약 ■■■명으로 분석되었고, 제약사 제출 예상사용량¹⁵⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁶⁾은 1차년도 약 ■■■원, 3차년도 약 ■■■원으로 예상됨¹⁷⁾

- 다만, 제약사 제출 예상사용량은 추후 변동될 수 있음

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 독일, 이태리, 스위스, 영국에 등재되어있음

Reference

- 1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e, 2015
- 2) Goldman's Cecil medicine, 25th ed, 2016
- 3) [ACCF(American College of Cardiology Foundation)] Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62:D60 - 272
- 4) composite endpoint(mortality/morbidity) : PAH 관련 event[†] 또는 모든 원인의 사망까지의 시간(up to end of treatment)
 - † PAH 관련 event : PAH 악화[‡], iv or sc prostanoids 투여, 폐이식, 심방중격절개술
 - ‡ PAH 악화: 6MWD 최소 15% 감소 & PAH 증상 악화[§] & 추가적인 PAH 치료 필요
 - § PAH증상 악화: WHO FC 악화(또는 FC IV에서 변화없음), 경구이노제 복용에도 반응 없는 우심부전 증상
- 5) Pulido, et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2013;369:809-18.
- 6) [ACCF(American College of Cardiology Foundation)] Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62:D60 - 272
- 7) 대한심장학회(■■■)
- 8) ■■■
- 9) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 10) 2012-2014년의 대체약제를 청구한 환자수의 연평균성장률(CAGR)을 반영하여 당해년도를 기준으로 산출함.
- 11) 1차년도: ■■■정, 2차년도: ■■■정, 3차년도: ■■■정 임.
- 12) 절대재정소요금액=제약사 제시 신청품의 예상 사용량 X 신청약가
- 13) 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)
- 14) 2012-2014년의 대체약제를 청구한 환자수의 연평균성장률(CAGR)을 반영하여 당해년도를 기준으로 산출함.
- 15) 1차년도: ■■■정, 2차년도: ■■■정, 3차년도: ■■■정 임.

16) 절대재정소요금액=제약사 제시 신청품의 예상 사용량 X 신청약가

17) 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)