

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

indacaterol maleate(as indacaterol 110mcg) 0.143mg,
 glycopyrronium bromide(as glycopyrronium 50mcg) 0.063mg/캡슐
 (조terna흡입용캡슐110/50마이크로그램, 한국산도스(주))

제형, 성분함량 :

- 1캡슐 중 글리코피로니움브롬화물0.063mg, 인다카테롤말레산염0.143mg

효능 효과 :

- 기관지확장제로 만성폐쇄성폐질환의 증상 경감을 위한 유지요법제

약제급여평가위원회 심의일

2014년 제13차 약제급여평가위원회 : 2014년 12월 4일

- 급여기준 자문위원회 심의일 : 2014년 7월 24일

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

가. 평가 결과

□ 최종결과

○ 제약사가 [] 이하를 수용했으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2014년 제13차 약제급여평가위원회평가결과: 비급여

- 신청품은 “기관지확장제로 만성폐쇄성폐질환의 증상 경감을 위한 유지요법제”에 허가받은 약제로 tiotropium의 직접비교 임상시험결과 폐기능(FEV1) 수치 증가 등의 임상적 개선이 인정되나, 대체약제 대비 소요비용이 고가이고, 경제성평가 결과 비용효과성이 불분명하므로 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액([] 원/30캡슐/팩) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “기관지확장제로 만성폐쇄성폐질환의 증상 경감을 위한 유지요법제”로 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 기관지 확장제(tiotropium, indacaterol 등)가 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 24시간 지속되는 지속성 흡입 기관지확장제로서 long-acting muscarinic receptor antagonist(LAMA)와 long-acting β 2 agonist(LABA)의 복합제임.
- 교과서 및 임상진료지침에서 지속적 증상의 COPD 환자의 유지요법에 사용하는 약제로 언급되고 있음¹⁾²⁾.
- 임상진료지침에서 기관지확장제 중 β 2-작용제, 항콜린제, theophylline 혹은 이들의 병용요법 중 선택은 증상 완화와 부작용에 대한 개인별 반응과 약제 가용성에 따라 결정된다고 언급됨.
- 임상진료지침에서 나균과 다균 환자³⁾에서 기관지확장제 초기 선택할 때 흡입 24시간

지속성베타-2작용제 Indacaterol과 흡입 지속성 항콜린제 Tiotropium 약제를 사용할 수 있으며 약제 간 우열은 없으므로 환자의 선호도와 부작용을 고려하여 약물을 선택함. 흡입지속성항콜린제와 흡입24시간지속성베타-2작용제 병용치료가 단독치료보다 폐기능과 증상개선에 효과적이라고 언급됨⁴⁾.

- Stable moderate to severe COPD 환자를 대상으로 신청품과 glycopyrronium, tiotropium의 효과를 비교한 systematic review⁵⁾ 결과,
 - 신청품은 tiotropium대비 trough FEV₁(폐기능)⁶⁾을 유의하게 증가시킴(as a mean change from baseline, range 60 to 100 mL, p<0.0001). 신청품은 glycopyrronium 대비 trough FEV₁을 유의하게 증가시킴(as a mean change from baseline, 70 mL, p<0.0001).
 - 이상반응은 신청품과 대조군에서 유의한 차이가 없었음.
- 흡연력이 10 pack-years 이상, FEV₁/FVC 0.7 미만인 COPD 환자(Stage II or III)를 대상으로 indacaterol 110µg, glycopyrronium 50µg, tiotropium 18µg, 위약대비 3상 임상시험⁷⁾ 결과,
 - 일차평가변수인 26주 후 trough FEV₁은 신청품과 indacaterol 110µg, glycopyrronium 50µg 모두 위약 대비 증가하였으며(p<0.001), 신청품군이 indacaterol 단독 투여군 대비 0.07L(p<0.001) 증가, glycopyrronium 단독투여군 대비 0.09L(p<0.001) 증가, tiotropium 단독투여군 대비 0.08L(p<0.001) 증가, 위약군 대비 0.20L(p<0.001) 증가 하였음.
 - 이상반응은 신청품과 대조군 모두 유사한 비율로 나타났으며 가장 흔한 이상반응은 COPD 악화, nasopharyngitis 였음.
- 흡연력이 10 pack-years 이상, FEV₁/FVC 0.7 미만인 COPD 환자(Stage III or IV)를 대상으로 indacaterol 110µg, glycopyrronium 50µg대비 3상 임상시험⁸⁾ 결과,
 - 일차평가변수인 64주째 moderate or severe exacerbation rate에서 신청품군은 glycopyrronium군에 비해 유의하게 감소하였음 (rate ratio 0.88[95% CI 0.77-0.99]; p=0.038), 주요이차평가변수인 tiotropium 대비 moderate or severe 악화에서 유의한 차이가 없었음.(rate ratio 0.90, 95%CI 0.79-1.02, p=0.096)⁹⁾
 - 모든 악화(mild, moderate, severe)의 annualised rate은 신청품군 대비 glycopyrronium군(rate ratio 0.85[95% CI 0.77-0.94]; p=0.0012), tiotropium군(rate ratio 0.86[95% CI 0.78-0.94]; p=0.0017)이었음.

- 흡연력이 10 pack-years 이상, FEV1/FVC 0.7 미만인 COPD 환자(Stage II or III)를 대상으로 tiotropium 18μg, 위약 대비 임상시험¹⁰⁾ 결과,
 - 일차평가변수인 6주째 SAC (Self-Administered Computerised) BDI/TID를 통해 측정된 patient-reported dyspnoea score에서 신청품군은 tiotropium군에 비해 유의하게 개선되었으며(중증 treatment difference: 0.76, [95%CI, 0.03-1.49]; p=0.042) 위약군에 비해 유의하게 개선되었음. (중증 treatment difference:1.92, [95%CI 1.19-2.65]; p<0.001)
- 흡연력이 10 pack-years 이상, FEV1/FVC 0.7 미만인 COPD 환자(Stage II or III)를 대상으로 tiotropium 18μg, 위약 대비 임상시험¹¹⁾ 결과,
 - 일차평가변수인 3주째 SMETT (sub-maximal constant-load cycle ergometry exercise tolerance test)에서 신청품군은 위약군에 비해 유의하게 개선되었음. (least squares mean treatment difference 60s, p=0.006)
- 관련학회에서 LAMA와 LABA 병용 투여 시 효과가 증강되며, 신청품은 단독제제에 비해 safety profile은 유사하면서도 trough FEV1 등 주요 임상지표에서 통계적 우월성을 입증 하였음. 한 개의 흡입기 제형에 LABA와 LAMA가 포함되어 있어 두 개의 제형을 각각 흡입하여 떨어질 수 있는 치료 순응도를 높일 수 있다는 의견임.¹²⁾¹³⁾

○ 비용 효과성

- 중등증 이상(FEV1<80%)의 만성폐쇄성폐질환에 급여 가능한 지속성 흡입 기관지 확장제 중 long-acting muscarinic receptor antagonist(LAMA)단일제인 tiotropium, long-acting β2 agonist(LABA)단일제인 indacaterol, tiotropium과 indacaterol의 병용요법을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품의 1개월 투약비용은 ■■■■■ 원으로, 대체약제의 1개월 투약비용인 ■■■■■ 원 보다 고가임.
 - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용: ■■■■■ 원/팩
- 신청품과 비교약제(tiotropium)의 임상시험에서 비교약제 대비 FEV1에서 유의하게 개선되었으며, 소요비용이 고가로 경제성 평가 대상에 해당함.
- 제약사에서 제출한 경제성평가 검토 결과, 다른 중증도 환자군을 대상으로 측정된 2개의 논문의 효과값을 부분적으로 적용하여 모든 중증도에서 전체의 효과가 동일하게 유지 될 것이라고 가정한 모형은 임상적 근거가 부족하고 결과에 미치는 불확실성이 크므로 이

를 수용하기 곤란함.

- 아울러, 해당모형이 COPD 치료의 임상현실을 제대로 반영하고 있다는 근거가 부족하며, 비용 산출 관련 일반화 근거 및 비용 세부내역은 제시되지 아니한 점 등을 고려 시 해당 경제성 평가는 수용 곤란함.

○ 재정 영향¹⁴⁾

1) 신청약가 기준

- 해당적응증의 대상 환자수¹⁵⁾는 약 ■■■명이고, 제약사 제출 예상사용량¹⁶⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁷⁾은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원이 되고, indacaterol, tiotropium, indacaterol+tiotropium 병용요법의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원으로 증가될 것으로 예상됨¹⁸⁾.

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상사용량¹⁹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁰⁾은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원이 되고, 신청품의 도입후 indacaterol, tiotropium, indacaterol+tiotropium 병용요법의 대체로 재정소요금액은 없을 것으로 예상됨.

※ 신청품의 예상사용량, 투여기간, 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가중 스위스, 일본, 독일에 등재되어있음.

Reference

- 1) Clinical Respiratory Medicine, 4th ed, 2012, Chapter.15 202-212, Bronchodilators
- 2) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2014. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)
- 3) 가군: 위험 낮음, 증상 경함. FEV1 60% 이상이고 지난 해 악화가 없었거나 한 번이며, mMRC 0~1 (또는 CAT 점수가 10 미만)인 경우이다. 나군: 위험 낮음, 증상 심함. FEV1 60% 이상이고 지난 해에 악화가 없었거나 한 번이며, mMRC 2 이상(또는 CAT 점수가 10 이상)인 경우이다. 다군: 위험 높음. mMRC 혹은 CAT 점수와 상관없이 FEV1 60%미만에 해당하거나 또는 지난 해에 2회 이상 급성악화가 있었거나 입원할 정도로 심한 악화가 1회 이상 있었던 경우이다.
- 4) 만성폐쇄성폐질환(COPD) 진료지침, 대한결핵및호흡기학회 만성폐쇄성폐질환 진료지침 개정위원회, 2014
- 5) Gustavo J. Rodrigo MD et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149) for the treatment of COPD: a systematic review, Chest. 2014 Feb 20.
- 6) defined as the mean of FEV1 values at 23 h 15 min and 23 h 45 min post-dose
- 7) Eric D. Bateman et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J. 2013 Dec;42(6):1484-94.
- 8) Marc Decramer, et al, Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med 2013 May;1(3):199-209.
- 9)

| | 신청품 vs glycopyrronium | 신청품 vs tiotropium | glycopyrronium vs tiotropium |
|----------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------------|
| mild exacerbations | 0.85(0.75-0.96;0.0072) | 0.84(0.75-0.95;0.0052) | 0.99(0.88-1.12;0.90) |
| moderate or severe exacerbations | 0.88(0.77-0.99;0.038) | 0.90(0.79-1.02;0.096) | 1.03(0.91-1.16;0.68) |
| severe exacerbations | 0.81(0.60-1.10;0.18) | 1.16(0.84-1.61;0.36) | 1.43(1.05-1.97;0.025) |
| all exacerbations | 0.85(0.77-0.94; 0.0012) | 0.86(0.78-0.94;0.0017) | 1.01(0.91-1.11;0.92) |
- 10) Donald A. Mahler et al, Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: BLAZE study, Eur Respir J. 2013 Oct 31.
- 11) Kai-Michael Beeh et al, Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study, Respir Med. 2014 Apr;108(4):584-92.
- 12) 대한결핵 및 호흡기학회 ()
- 13) 대한천식알레르기학회 ()
- 14) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 15) 2013년 연간 상병코드 []에 indacaterol, tiotropium, indacaterol+tiotropium병용요법 투여받은 환자수
- 16) 제약사제출 예상사용량 (1차년도: []팩, 2차년도: []팩, 3차년도: []팩)
- 17) 절대재정소요금액 = 제약사제출 예상사용량 × 신청약가
- 18) 재정증감액=(대체약제 소요비용-신청품 소요비용) × 제약사 제시 예상사용량
- 19) 제약사제출 예상사용량 (1차년도: []팩, 2차년도: []팩, 3차년도: []팩)
- 20) 절대재정소요금액 = 제약사제출 예상사용량 × 대체약제 가중평균가