

약제 요양급여의 적정성 평가결과

Eplerenone 25mg, 50mg

(에프레논정 25,50밀리그램, (주)테라젠이텍스)

☐ **제형, 성분 · 함량:**

- 1 정 중 Eplerenone 25mg, 50mg

☐ **효능 효과:**

- 고혈압
- 만성 심부전 (안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제, β 차단제, 이뇨제 등의 기초 치료를 받는 경우)

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2021년 제6차 약제급여평가위원회: 2021년 7월 8일

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2021년 5월 28일

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

가. 평가 결과

☐ 평가금액 이하 수용시 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “① 고혈압, ② 만성 심부전 (안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제, β 차단제, 이노제 등의 기초 치료를 받는 경우)”에 허가받은 약제로, 대체 약제 대비 임상적 유용성이 유사하나 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하여 비급여함.

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(원/50mg, 원/25mg) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(원/50mg, 원/25mg) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상 절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “① 고혈압, ② 만성 심부전 (안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제, β 차단제, 이뇨제 등의 기초 치료를 받는 경우)”로 허가 받은 약제로, 현재 고혈압과 만성 심부전에 허가받은 spironolactone 등이 등재되어 있으므로 대체가 능성 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제 6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “① 고혈압, ② 만성 심부전(안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제, β 차단제, 이뇨제 등의 기초 치료를 받는 경우)”에 허가받은 경구제로, 염류코르티코이드 수용체(Mineralcorticoid receptor)에 결합하여 RAAS (renin-angiotensin-aldosterone-system)의 마지막 단계인 Aldosterone의 작용을 억제하는 알도스테론 길항제임.
- 신청품은 관련 교과서¹⁾²⁾³⁾에서 저항성 고혈압, 원발성 알도스테론증, 박출률 감소 심부전의 치료약제로 다른 알도스테론 길항제인 spironolactone의 부작용(여성형 유방, 발기부전 등)을 보이지 않는 선택적 알도스테론 길항제로 소개되어 있음. 고혈압 가이드라인⁴⁾⁵⁾에서 저항성 고혈압의 치료에 spironolactone을 대체 가능한 약제 중 하나로 신청품을 언급하고 있으며, 심부전 가이드라인⁶⁾⁷⁾에서 ACE inhibitor(또는 ARB)와 베타차단제 치료에도 좌심실 박출률이 35% 이하인 박출률 감소 심부전 환자의 치료에 알도스테론 길항제(신청품 또는 spironolactone)를 권고하고 있음.
- [고혈압, Systematic Review]⁸⁾ 경증-중등도 고혈압 환자(n=3,566)⁹⁾를 대상으로 위약 또는 기타 고혈압약제 대비 신청품의 효과를 평가하기 위하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행한 결과, 11건의 연구가 동 분석에 포함되었고, 유효성 평가지표인 수축기 혈압(SBP), 이완기 혈압(DBP) 변화량에서 신청품은 위약 대비 유의하게 큰 차이로 감소하였으며(SBP: Mean difference(MD) - 8.07; 95% CI - 8.17 to - 7.96, DBP: MD - 4.08; 95% CI - 4.15 to - 4.01), 전체 활성대조군 대비¹⁰⁾ 또한 유의하게 큰 혈압 감소를 보임(SBP: MD - 1.50; 95% CI - 1.61 to - 1.40, DBP: MD - 0.54; 95% CI - 0.62 to - 0.47).
 - 이상반응 발생률은 신청품군에서 위약 대비 더 높게 나타났으나(OR 1.37, 95% CI 1.1 to 1.71), 전체 활성대조군과는 유의한 차이를 보이지 않음(OR 1.00, 95% CI 0.90 to 1.11).
- [원발성 알도스테론증, vs. Spironolactone]¹¹⁾ 원발성 알도스테론증으로 인한 2차성 고혈압 환자(n=141)를 대상으로 신청품군과 spironolactone군의 유효성 및 안전성을 비교한 무작위배정, 이중맹검 비열등성 검증 시험 결과, 1차 평가지표인 기저상태 대비 16주차 이완기 혈압(DBP) 변화에서 신청품군은 - 5.6 mmHg, spironolactone군은 - 12.5 mmHg로 신청품군에서 유의하게 낮은 효과를 보여 비열등성을 입증하지 못함 (Difference - 6.9; 95% CI - 10.6 to - 3.3).

- 2차 평가지표인 수축기 혈압(SBP) 변화 또한 신청품군은 - 9.9 mmHg, spironolactone군은 - 27.0 mmHg로 신청품군에서 유의하게 낮은 효과를 보임 (Difference - 17.1; 95% CI - 23.4 to - 10.8).
- 전체 이상반응 발생률은 군간 유의한 차이를 보이지 않았으나, 여성형 유방(21.2% vs 4.5%, p=0.033), 유방통(21.1% vs 0.0%, p=0.026)의 부작용이 신청품군에서 유의하게 적게 발생하였고, 시험군에서 가장 흔한 이상반응은 두통(17.1%)과 상부 호흡기 감염(5.7%)이었음.
- [심부전, Systematic Review]¹²⁾ 박출률 감소 심부전 환자(n=12,213)를 대상으로 염류코르티코이드 길항제¹³⁾의 효과를 평가하기 위하여 체계적 문헌고찰 및 네트워크 메타분석을 수행한 결과, 14건의 연구가 동 분석에 포함되었고, 1차 평가지표인 모든 원인에 대한 사망률에서 위약 대비 신청품의 위험비(HR)는 0.82(95% CI 0.75-0.91)로 유의한 결과를 보였으며, 신청품 대비 spironolactone의 HR는 0.84(95% CI 0.68-1.03)로 유의한 차이를 보이지 않음.
 - 2차 평가지표인 심혈관 질환으로 인한 사망률과 심부전 관련 입원 비율 또한 신청품이 위약 대비 유의한 개선 효과를 보였으며, 신청품과 spironolactone은 유의한 차이를 보이지 않음.
- [심부전, EPHEsus]¹⁴⁾ 급성 심근경색 후 좌심실 기능 장애(LVEF ≤ 40%)를 보이는 심부전 환자(n=6,632)를 대상으로 위약 대비 신청품의 효과를 평가한 무작위배정, 이중맹검, 3상 시험 결과, 공동 1차 평가지표인 모든 원인으로 인한 사망률에서 신청품군은 위약군 대비 사망 위험을 15% 감소시켰으며(Relative Risk(RR) 0.85; 95% CI 0.75-0.96; p=0.008), 심혈관 질환으로 인한 사망 또는 입원률에서 신청품군은 위약군 대비 13% 위험을 감소시켰(RR 0.87; 95% CI 0.79-0.95; p=0.002).
- [심부전, EMPHASIS-HF]¹⁵⁾ LVEF ≤ 30%인 NYHA class II 만성 심부전 환자(n=2,737)를 대상으로 위약 대비 신청품의 효과를 평가한 무작위배정, 이중맹검, 3상 시험 결과, 1차 평가지표인 심혈관 질환으로 인한 사망 또는 입원률에서 위약 대비 신청품의 HR는 0.63(95% CI 0.54-0.74)로 나타남.
- 관련 학회에 따르면¹⁶⁾, 신청품은 동일 기전의 spironolactone에 비해 수용체 선택적이고 강력하게 결합하여 고칼륨혈증, 여성형유방 및 발기부전 등의 부작용이 적은 장점이 있는 약제로, 저항성 고혈압, 원발성 알도스테론증, 박출률 감소 심부전에 부작용으로 spironolactone의 사용이 어려울 경우 신청품의 사용이 필요하다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 교과서, 임상진료지침, 학회 의견 등을 참고하여 신청품의 대체약제로 spironolactone을 선정함.
- 신청품의 1일 투약비용은 원으로 대체약제의 1일 투약비용인 원 대비 고가임.
 - 대체약제 가중평균가로 환산한 신청품의 단위비용은 (50mg) 원, (25mg) 원임.

- 신청품의 약가협상생략기준금액¹⁷⁾은 (50mg) 원, (25mg) 원임.

○ 재정 영향¹⁸⁾

(가) 신청약가 기준

- [고혈압] 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은¹⁹⁾ 1차년도에 약 억원, 3차년도에 약 억원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 억원, 3차년도에 약 억원이 증가할 것으로 예상됨²⁰⁾.
- [만성 심부전] 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은²¹⁾ 1차년도에 약 억원, 3차년도에 약 억원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 억원, 3차년도에 약 억원이 증가할 것으로 예상됨²²⁾.

(나) 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준

- [고혈압] 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²³⁾은 1차년도에 약 억원, 3차년도에 약 억원이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음.
- [만성 심부전] 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁴⁾은 1차년도에 약 억원, 3차년도에 약 억원이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음.

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 약가집 모두에 수재되어 있음.

References

- 1) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018.
- 2) Current Medical Diagnosis & Treatment. 60e. 2021.
- 3) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e. 2018.
- 4) Williams et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39:3021 - 3104.
- 5) Unger et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension 2020;75:1334-1357.
- 6) Williams et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39:3021 - 3104.
- 7) Unger et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension 2020;75:1334-1357.
- 8) Pelliccia et al. Efficacy and safety of eplerenone in the management of mild to moderate arterial hypertension: Systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2014 Nov 15;177(1):219-28.
- 9) 저항성 고혈압, 2차성 고혈압을 제외한 본태성 고혈압 환자 대상
- 10) 전체 활성 대조군(spironolactone, amlodipine, nifedipine, losartan, enalapril) 시험을 통합 분석한 결과로, 개별 성분 비교 시 신청품은 spironolactone 대비 작은 혈압 감소, losartan 대비 큰 혈압 감소, CCB(amlodipine, nifedipine) 대비 SBP 유사/DBP 작은 감소, enalapril 대비 SBP 큰 감소 /DBP 작은 감소를 보임.
- 11) Parthasarathy et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. J Hypertens. 2011 May;29(5):980-90.
- 12) Frankenstein et al. Relative Efficacy of Spironolactone, Eplerenone, and canrenone in patients with Chronic Heart failure (RESEARCH): a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Fail Rev. 2020 Mar;25(2):161-171.
- 13) 신청품 외 spironolactone, canrenone(국내 미등재 약제) 연구 포함
- 14) Pitt et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21.
- 15) Zannad et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. N Engl J Med 2011;364(1):11-21.
- 16) 대한고혈압학회(), 대한심부전학회(), 대한심장학회()
- 17) 신청품은 기존 계열의 약제로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2 제1항 제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라, 약가협상생략기준금액은 대체약제의 가중평균금액(신청약제의 단위 비용으로 환산된 금액)의 90% 금액임.
- 18) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 19) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 제약사 신청가
- 20) 재정증감액=(신청약가-대체약제의 가중평균가) × 제약사 제시 예상사용량
- 21) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 제약사 신청가
- 22) 재정증감액=(신청약가-대체약제의 가중평균가) × 제약사 제시 예상사용량
- 23) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 대체약제 가중평균가로 환산한 금액
- 24) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 대체약제 가중평균가로 환산한 금액