

약제 영양급여의 적정성 평가결과

mavacamten 2.5, 5, 10, 15mg

(캄지오스캡슐2.5,5,10,15밀리그램(마바캄텐), ((유)한국비엠에스제약))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1캡슐 중 mavacamten 2.5mg, 5mg, 10mg, 15mg

☐ **효능·효과**

- 증상성(NYHA class II-III) 폐색성 비대성 심근병증 성인 환자의 운동 기능 및 증상 개선을 위한 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2024년 제6차 약제급여평가위원회: 2024년 6월 13일

2024년 제7차 약제급여평가위원회: 2024년 7월 4일

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2023년 10월 23일

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “증상성(NYHA class II-III) 폐색성 비대성 심근병증 성인 환자의 운동 기능 및 증상 개선을 위한 치료”에 허가받은 약제로, 위약군 대비 운동 기능과 증상 개선 복합 평가지표, LVOT gradient 기저치 대비 변화 등에서 임상적 유용성 개선이 인정되며, 제약사가 제시한 위험분담안()을 적용한 경제성평가 결과 비용효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

- 다만, 환자수 및 장기 투여로 인한 누적 재정영향이 큰 점, 기심의사례 등을 고려하여 필요함.

다. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “증상성(NYHA class II-III) 폐색성 비대성 심근병증 성인 환자의 운동 기능 및 증상 개선을 위한 치료”에 허가받은 약제로, 가이드라인에서 언급되는 대체 가능한 치료법(베타 차단제, diltiazem, verapamil)이 비대성 심근병증에 동반될 수 있는 증상인 협심증에 급여되고 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “증상성(NYHA class II-III) 폐색성 비대성 심근병증 성인 환자의 운동 기능 및 증상 개선을 위한 치료”에 허가된 약제로, 선택적, 알로스테릭, 가역적 심장 마이오신 저해제임.
 - 신청품은 비대성 심근병증 환자에서 마이오신 저해를 통해 심근의 과도한 수축을 완화시킬 수 있으며, 심근 이완, 동적 좌심실 유출로(left ventricular outflow tract, LVOT) 폐쇄를 감소시키고, 심장 구조, NT-proBNP¹⁾를 포함한 심장 생체표지자 및 운동 기능(최대 산소 섭취량(pVO₂)으로 평가)을 개선시킴²⁾.
- 교과서³⁾⁴⁾에서 비대성 심근병증에 투여할 수 있는 심장 마이오신 억제제로 소개되고 있음.
- 임상진료지침⁵⁾에서 증상이 있는 폐색성 비대성 심근병증에 non-vasodilating 베타 차단제(class 1)를 1차 치료제로 권고하고, 베타 차단제에 금기 또는 불내약성인 경우 verapamil(class 1) 또는 diltiazem(class 1)이 권고됨. 이후에도 여전히 증상이 있을 경우, disopyramide(class 1) 또는 신청품(class 2a)을 추가 투여할 것이 권고되며, 베타 차단제, verapamil, diltiazem, disopyramide에 금기 또는 불내약성인 경우 신청품(class 2a)을 단독 투여할 것이 권고됨.

- **[EXPLORER-HCM]⁶⁾** 18세 이상의 증상이 있는 폐색성 비대성 심근병증 환자⁷⁾(n=251)를 대상으로 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험을 시행한 결과,

- [피험자 특성] 평균연령은 58.5세이며, 92%(231/251)의 환자는 베타 차단제 또는 칼슘채널 차단제를 투여 받았고 시험 기간 동안에도 유지하였음. NYHA class II가 73%(183/251)로 다수였음.
- [1차 평가지표] 치료 30주차에 mavacamten군은 위약군 대비 ‘운동 기능과 증상 개선의 복합 평가지표⁸⁾’가 개선된 환자의 비율이 유의미하게 많았음. (mavacamten군 vs. 위약군: 37%(45/123) vs. 17%(22/128), 치료 군 간 차이 19.4[95% CI 8.7 to 30.1; p-value=0.0005])
- [2차 평가지표] 치료 30주차에 mavacamten군은 위약군 대비 ‘운동 후 LVOT gradient의 기저치 대비 변화’ 및 ‘NYHA class⁹⁾의 최소 1개 이상의 개선이 있는 환자 비율’에서 유의미한 개선을 보임.

	mavacamten군 (n=117)	위약군 (n=122)	차이(95% CI), p-value
30주차 운동 후 LVOT gradient의 기저치 대비 변화, mmHg, 평균(표준편차)	-47(40)	-10(30)	- 35.6 (- 43.2 to - 28.1; p<0.0001)
30주차 1개 이상의 NYHA class 개선이 있는 환자 비율, n(%)	80(65%)	40(31%)	34% (22 to 45; p<0.0001)

- [안전성 평가] 안전성은 두 군간 유사했으며, mavacamten군의 88%(108/123), 위약군의 79%(101/128)가 치료 중 하나 이상의 이상 반응을 보였음. 심각한 부작용은 mavacamten군은 10명의 환자에서 11건, 위약군은 11명의 환자에서 20건이 보고되었음. mavacamten군에서 7명, 위약군에서 2명이 일시적으로 LVEF(좌심실 박출률, left ventricular ejection fraction)가 50% 이하로 감소하였음.
- **[MAVA-LTE-5yr]¹⁰⁾** EXPLORER-HCM study를 완료한 환자 중에서 이전 연구의 선정 기준에 부합하는 환자들을 대상으로 시행한 연장 연구의 중간 분석 결과¹¹⁾,
- [피험자 특성] 평균연령은 60세이며, EXPLORER-HCM study의 231명(94.7%)이 MAVA-LTE study에 등록되었고, 75.8%의 환자는 베타 차단제, 16.5%의 환자는 칼슘채널 차단제를 투여 받았음. 또한 93.9%(217/231)의 환자가 NYHA class II 또는 III에 해당하였음.
 - [효과 평가지표] 휴식 시 기저치 대비 LVOT gradient의 평균 변화는 투여 48주차에 - 35.6±32.6mmHg, 84주차에 - 32.8±30.8mmHg이었고, Valsalva LVOT gradient의 평균 변화는 투여 48주차에 - 45.3±35.9mmHg, 84주차에 - 46.4±35.8mmHg로 나타남.

- [효과 평가지표] 12주차에 58.9%(113/192)의 환자의 NYHA class가 최소 1단계 이상 개선되었고, 48주차에 67.5%(139/206)의 환자의 NYHA class가 최소 1단계 이상 개선되었음.
 - [안전성 평가] 201명의 환자(87%)에서 895건의 TEAEs가 발생하였고, 그 중 69.8%(625/895)가 mild, 25.1%(225/895)가 moderate이었으며, 피로(10.4%), 어지럼증(10%), 고혈압(10%), 심방세동(9.1%)순이었음.
- [VALOR-HCM]¹²⁾ 18세 이상의 증상이 있는 폐색성 비대성 심근병증 환자¹³⁾(n=112)를 대상으로 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험을 시행한 결과,
- [피험자 특성] 평균연령은 60세이며, 94.6%(106/112)의 환자는 베타 차단제, 칼슘채널 차단제, disopyramide 단독 요법 또는 병용 요법을 투여 받았고, NYHA class II가 7%, NYHA class III/IV 93%(104/112)였음.
 - [1차 평가지표] 치료 16주차에 mavacamten군은 위약군 대비 ‘SRT 적합성¹⁴⁾과 시술 진행 여부의 복합 평가지표’가 유의미하게 적었음. (mavacamten군 vs. 위약군: 17.9%(10/56) vs. 76.8%(43/56), 치료 군 간 차이 58.9[95% CI 44.0 to 73.9; p-value<0.001])
 - [2차 평가지표] 치료 16주차에 mavacamten군은 위약군 대비 ‘운동 후 LVOT gradient의 기저치 대비 변화’ 및 ‘NYHA class의 최소 1개 이상의 개선이 있는 환자 비율’에서 유의미한 개선을 보임.

	mavacamten군 (n=56)	위약군 (n=56)	차이(95% CI), p-value
16주차 운동 후 LVOT gradient의 기저치 대비 변화, mmHg	-39.1±36.5	-1.8±28.8	- 37.2 (- 48.1 to - 26.2; p<0.001)
16주차 1개 이상의 NYHA class 개선이 있는 환자 비율, n(%)	35(62.5%)	12(21.4%)	41.1% (24.5 to 57.7; p<0.001)

- [안전성 평가] LVEF<50% 로 인해 투여가 중단된 환자는 mavacamten군에서 2명 발생했고 심방 세동은 mavacamten군에서 2명 발생했음. 치료 중 부작용 발생은 mavacamten군에서 73.2%(41/56) 환자에서 123건, 위약군에서 61.8%(34/55) 환자에서 93건 발생하였음.
- [VALOR-HCM-32wk]¹⁵⁾ VALOR-HCM study로부터 기존 mavacamten군(n=56)의 32주차 평가 결과와 기존의 위약군에서 mavacamten군으로 교차 투여한 군(n=52)의 32주차 평가 결과를 보고한 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험 결과,
- [1차 평가지표] 치료 32주차에 기존 mavacamten군의 10.7%(6/56)가 SRT 적합성 기준을 만족하였고, 교차투여군의 13.5%(7/52)가 SRT 적합성 기준을 만족함.

- [2차 평가지표] 치료 16주~32주차에 기존 mavacamten군은 지속적인 LVOT gradient(휴식 시, Valsalva, 운동 후)의 감소를 보였으며, 비슷한 수준의 LVOT gradient 감소가 교차투여군의 치료 16주차에 나타남. 또한, 치료 32주차에 기존 mavacamten군의 91%(48/53)가 NYHA class가 1단계 이상 개선되었고, 교차투여군의 70%(35/50)가 NYHA class가 1단계 이상 개선되었음.
 - [안전성 평가] 두 군 모두 평균 LVEF에서 임상적으로 유의미한 감소는 발생하지 않았으며, 기존 mavacamten군의 12.5%(7/56), 교차투여군의 3.8%(2/52)가 LVEF의 감소로 인해 일시 중단하였으며, 교차투여군 중 1명의 환자가 영구 중단하였음. 두 군 모두 사망 또는 제세동이 필요한 심실 빈맥성 부정맥은 발생하지 않았음.
- [EXPLORER-CN]¹⁶⁾ 18세 이상의 증상이 있는 폐색성 비대성 심근병증 아시아인 환자¹⁷⁾ (n=81)를 대상으로 단일국가(중국), 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험을 시행한 결과,
- [피험자 특성] 평균연령은 51.9세이며, 96.2%(78/81)의 환자는 베타 차단제 또는 칼슘채널 차단제를 투여 받았고, NYHA class II가 76.5%(62/81)로 다수였음.
 - [1차 평가지표] 치료 30주차에 mavacamten군은 위약군 대비 ‘발살바 법에 의한 LVOT gradient의 기저치 대비 변화(mmHg)’가 유의미하게 개선되었음. (mavacamten군 vs. 위약군, LSM[SE] change: -51.05(6.15) vs. 19.23(8.54), 치료 군간 차이 -70.29[95% CI -89.64 to -50.94; p-value<0.001])
 - [2차 평가지표] 치료 30주차에 mavacamten군은 위약군 대비 ‘안정 시 LVOT gradient의 기저치 대비 변화’ 및 ‘NYHA class의 최소 1개 이상의 개선이 있는 환자 비율’에서 유의미한 개선을 보임.

	mavacamten군 (n=54)	위약군 (n=27)	차이(95% CI), p-value
30주차 안정 시 LVOT gradient의 기저치 대비 변화, mmHg, LSM[SE] change	-49.04(4.64)	5.95(6.31)	- 54.99 (- 69.13 to - 40.86; p<0.001)
30주차 1개 이상의 NYHA class 개선이 있는 환자 비율, n(%)	32(59.3%)	4(14.8%)	39.0% (19.89 to 58.12; p<0.001)

- [안전성 평가] LVEF<50% 로 인해 투여가 중단된 환자는 없었고, 심방 세동은 mavacamten군에서 2건 발생했음. 치료 중 심각한 부작용 발생은 mavacamten군의 7.4%(4/54) 환자에서 8건 발생한 반면, 위약군에서는 발생하지 않았음.
- 관련 학회¹⁸⁾¹⁹⁾에 따르면, 신청품은 증상이 있는 폐색성 비대성 심근병증의 병태생리를 개선하는 최초의 치료제로, 운동 후 LVOT 압력 차를 감소시키는 등 뛰어난 임상 효과를 입증하였으며 수술적 치료의 필요성을 크게 감소시켰으므로 급여 인정이 필요하다

는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- 신청품의 임상연구는 위약대조이나 대부분의 환자에서 폐색성 비대성 심근병증의 기저 치료로 베타 차단제 또는 칼슘채널 차단제를 투여하였고, 임상시험 결과 LVOT gradient의 기저치 대비 변화 등에서 유의한 개선을 보였으며, 대체약제 대비 소요비용이 고가이므로 경제성 평가 대상에 해당함.
- 신청품의 허가사항, 급여기준, 임상진료지침 및 학회의견 등을 고려하여, 신청품의 대체치료법으로 현행치료인 “non-vasodilating 베타 차단제 또는 non-dihydropyridine 칼슘채널 차단제 단독요법”을 선정함.
 - 신청품 포함 요법(mavacamten + (non-vasodilating 베타 차단제 또는 non-dihydropyridine 칼슘채널차단제))의 1일 비용은 실제가 기준 [REDACTED] 원으로 대체약제(non-vasodilating 베타 차단제 또는 non-dihydropyridine 칼슘채널차단제 단독요법)의 1일 비용인 [REDACTED] 원 대비 고가임.
- (경제성평가) ‘증상성(NYHA class II-III) 폐색성 비대성 심근병증 성인 환자의 운동 기능 및 증상 개선을 위한 치료’에 통상치료법(베타차단제(BB) 또는 non-dihydropyridine 칼슘채널 차단제(non-DHP CCB)) 대비 신청품 병용요법(mavacamten + BB/non-DHP CCB)에 대한 경제성평가를 수행한 결과, 제약사 제시 위험분담안을 반영한 비용-효용분석의 기본분석 ICER는 [REDACTED] 원/QALY임.
- (위험분담제) 신청품은 ‘증상성(NYHA class II-III) 폐색성 비대성 심근병증 성인 환자의 운동 기능 및 증상 개선을 위한 치료’에 허가 받은 약제로, 「신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.8.1. 제1항제2호」의 조건을 만족하여 위험분담 적용 대상에 해당함.
 - 다만, 기심의 되었던 약제들의 평가결과 및 신청품의 도입 후 재정 증가 가능성 등을 고려하여 [REDACTED]을 추가로 적용할 필요성이 있음.

○ 재정 영향²⁰⁾

- 제약사 제출 예상사용량²¹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 표시가 기준 1차년도 약 [REDACTED] 원, 3차년도 약 [REDACTED] 원, 실제가 기준 1차년도 약 [REDACTED] 원, 3차년도 약 [REDACTED] 원으로 예상됨.

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8국가 중 3개국(미국, 영국, 스위스) 약가집에 수재되어 있음²²⁾.

References

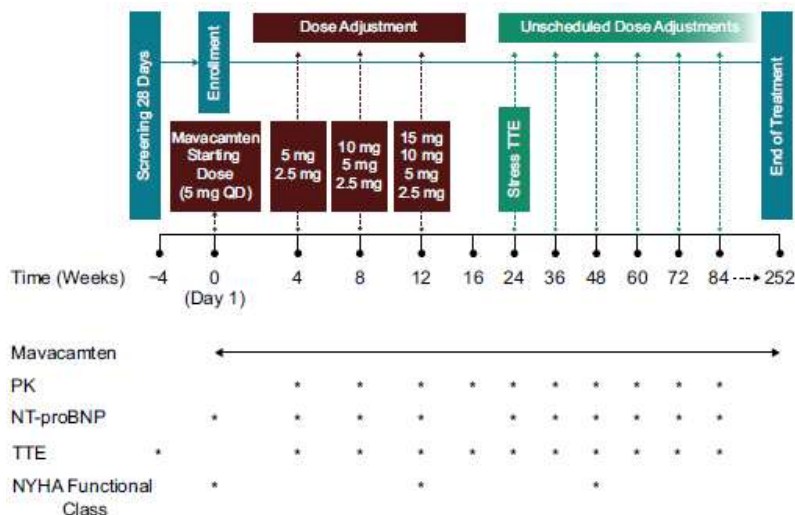
- 1) N-terminal-pro hormone B-type natriuretic peptide
- 2) 신청품의 식약처 허가사항
- 3) Braunwald’s Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 12th Edition. (2022)
- 4) Goldman-Cecil Medicine, 27th edition (2023).
- 5) 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. (2023)
- 6) Iacopo Olivotto et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020 Aug 396: 759 - 69.
- 7) 대상 환자 기준(mavacamten군(n=123), 위약군(n=128))

<선정기준> • oHCM(obstructive hypertrophic cardiomyopathy)을 진단받은 18세 이상, 45kg 이상 환자 • LVEF(left ventricular ejection fraction) ≥ 55% • NYHA(New York Heart Association) class II 또는 III인 환자 • 안정 시 동적(발살바 법 또는 운동 후) LVOT(left ventricular outflow tract) 기울기(gradient) ≥ 50 mmHg • 안정 시 oxygen saturation ≥ 90% (at Screening) • TTEs(transthoracic echocardiograms), CPET(cardiopulmonary exercise testing) 검사가 가능한 환자	
<제외기준> • 6개월 이내에 운동으로 인한 실신(syncope) 또는 지속적인 심실빈맥이 있는 경우 • 발작성 또는 간헐적인 심방세동 • 최소 4주간 항응고제를 투여 받지 않았거나 6개월간 적절한 치료를 받지않은 지속적 또는 영구적인 심방세동 • 6개월 이내에 침습적 중격 축소술(SRT, Septal Reduction Therapy)을 받은 경우 • 2개월 이내에 ICD(implantable cardioverter defibrillator) 시술을 받은 경우 • 발살바 법에서 측정된 LVOT gradient <30 mmHg (at Screening)	

- 8) 최대 산소 섭취량; pVO₂(peak oxygen consumption)가 분당 1.5mL/Kg 이상 개선되고, NYHA class 1개 이상 감소 또는 pVO₂가 분당 3.0mL/Kg 이상 개선되고 NYHA class의 악화가 없는 환자의 비율
- 9) NYHA(New York Heart Association) class

NYHA 등급	환자의 증상
I	심장 질환이 있지만 신체 활동에 제한이 없는 환자. 일상 신체 활동은 과도한 피로, 심계항진, 호흡곤란 또는 협심증을 유발하지 않음
II	심장 질환으로 인하여 신체 활동에 일부 제한이 있는 환자이며, 휴식 시 안정됨. 일상 신체 활동은 과도한 피로, 심계항진, 호흡곤란 또는 협심증을 유발함
III	심장 질환으로 인하여 신체 활동에 눈에 띄는 제한이 있는 환자이며, 휴식 시 안정됨. 일상보다 적은 활동은 피로, 심계항진, 호흡곤란 또는 협심증을 유발함
IV	불편함 없이 신체 활동을 수행할 수 없는 심장 질환이 있는 환자. 심부전 및 협심증의 증상은 휴식 시에도 나타날 수 있음. 신체 활동을 하면 불편함이 증가함.

- 10) Rader F et al. Mavacamten Treatment for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Interim Results From the MAVA-LTE Study, EXPLORER-LTE Cohort. JACC Heart Fail. 2024;12(1):164-177.
- 11) data cut-off date: 2019년 4월 9일, median f/u duration: 62.3주(IQR 0.3-123.9)



12) Milind Y. Desai et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. JACC VOL. 80, NO. 2, 2022. JULY 12, 2022: 95 - 108.

13) 대상 환자 기준(mavacamten군(n=56), 위약군(n=56))

<선정기준>

- 18세 이상 환자
- oHCM을 진단받고 지난 12개월 이내 중격감소요법(SRT, Septal Reduction Therapy)을 고려중인 환자
- 최대 내약성 약물요법으로 치료받고 있음에도 중증 호흡곤란 또는 흉통 등 증상이 있는 경우
- LVEF(left ventricular ejection fraction) $\geq 60\%$
- NYHA(New York Heart Association) class II 또는 III/IV인 환자
- 안정 시 동적(발달바 법 또는 운동 후) LVOT(left ventricular outflow tract) 기울기(gradient) ≥ 50 mmHg
- 안정 시 oxygen saturation $\geq 90\%$ (at Screening)

<제외기준>

- 시험에 포함된 약물을 투여받는 임상시험에 30일 내에 참여했거나 반감기의 5배 기간이 경과하지 않은 경우
- Mavacamten이 포함된 임상 시험에 참여한 경우
- 침습적 중격 축소술(SRT, Septal Reduction Therapy)을 받은 경우, 다만 알콜 중격 절제술(ASA, alcohol septal ablation)에 실패한 환자 중 심초음파 상 흔적이 없는 경우 포함가능
- 14주 이내에 기존 치료(β -Blocker, Calcium Channel Blocker, diysopyramide 등)의 용량을 조절한 경우

14) SRT 적합성: NYHA class III/IV 또는 class II이고 운동유발성 실신 및 전실신증이 있거나 안정 시 혹은 운동유발 LVOT의 압력차가 50mmHg 이상인 경우

15) Desai MY et al. Dose-Blinded Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Outcomes Through 32 Weeks. Circulation. 2023;147(11):850-863.

16) Zhuang Tian et al. Effect of Mavacamten on Chinese Patients With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy The EXPLORER-CN Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2023 Aug 28:e233030.

17) 대상 환자 기준(mavacamten군(n=54), 위약군(n=27))

<선정기준>

- oHCM을 진단받은 18세 이상, 45kg 이상 환자
- LVEF(left ventricular ejection fraction) $\geq 55\%$
- NYHA(New York Heart Association) class II 또는 III인 환자
- 안정 시 동적(발salma 법 또는 운동 후) LVOT 기울기(gradient) ≥ 50 mmHg
- 안정 시 oxygen saturation $\geq 90\%$ (at Screening)
- TTEs(transthoracic echocardiograms), CPET(cardiopulmonary exercise testing) 검사가 가능한 환자

<제외기준>

- 시험에 포함된 약물을 투여받는 임상시험에 30일 내에 참여했거나 반감기의 5배 기간이 경과하지 않은 경우
- Mavacamten이 포함된 임상 시험에 참여한 경우
- 6개월 이내에 침습적 중격 축소술(SRT, Septal Reduction Therapy)을 받은 경우
- 2개월 이내에 ICD(implantable cardioverter defibrillator) 시술을 받은 경우
- 14주 이내에 기존 치료(β -Blocker, Calcium Channel Blocker, diysopyramide 등)의 용량을 조절한 경우

18) 대한심부전학회 ()

19) 대한심장학회 ()

20) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

21) 제약사제출 예상사용량(1차년도: 캡슐, 2차년도: 캡슐, 3차년도: 캡슐)

22) 독일 AVP/UDP 기준 조정가는 2.5, 5, 10, 15mg: 89,703원/캡슐임.