

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

ivabradine hydrochloride 5.39mg, 8.085mg

(프로코라란정 5mg, 7.5mg, 한국세르비에)

☐ 제형, 성분·함량 :

- 프로코라란정 5mg: ivabradine hydrochloride 5.39mg(as ivabradine 5mg)
- 프로코라란정 7.5mg: ivabradine hydrochloride 8.085mg(as ivabradine 7.5mg)

☐ 효능 효과 :

만성 안정형 협심증 - 정상 동리듬 (normal sinus rhythm)을 가지고 있으며, 베타차단제를 투여할 수 없거나, 내약성이 좋지 않은 환자에서의 증상적 치료

☐ 약제 급여 평가 위원회 심의 일

2010년 제8차 약제급여평가위원회 : 2010년 8월 19일

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

가. 평가 결과

□ 비급여

- 신청품은 “만성 안정형 협심증 - 정상 동리듬 (normal sinus rhythm)을 가지고 있으며, 베타차단제를 투여할 수 없거나, 내약성이 좋지 않은 환자에서의 증상적 치료”에 사용하는 약제로 대체약제 대비 임상적 유용성이 개선되었다고 보기 어려우나 소용비용이 고가로서 비용 효과성이 불분명하므로 비급여함

- [REDACTED]

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “만성 안정형 협심증 - 정상 동리듬 (normal sinus rhythm)을 가지고 있으며, 베타차단제를 투여할 수 없거나, 내약성이 좋지 않은 환자에서의 증상적 치료”에 허가 받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 해당 적응증에 사용되는 CCB, nicorandil 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 선택적인 동방결절 I_f 억제제이며¹⁾, 베타차단제를 투여할 수 없거나, 내약성이 좋지 않은 만성 안정형 협심증환자에서의 증상적 치료에서 calcium channel blockers, long-acting nitrates, nicorandil과 함께 I_f inhibitor(신청품)이 권장됨²⁾
- 신청품의 허가 범위(적응증)와 일치하는 환자에 대한 비교임상문헌은 검색되지 않음
- 신청품의 허가 범위 대상 연구(다기관, open-label, 단일군 연구)
 - 정상 동 리듬을 가지고 있으며 베타차단제를 투여할 수 없거나 내약성이 좋지 않은 만성 안정형 협심증 환자에서 증상개선을 위한 치료가 필요한 경우에 대하여 ivabradine을 투여하고³⁾ 4개월 follow-up시 심박수($82.9 \pm 15.3 \rightarrow 70.4 \pm 9.2$ beat/min), short-acting nitrates 소비, angina pectoris attacks 빈도가 baseline 대비 유의하게 감소하였음⁴⁾.
- 만성 안정형 협심증 대상⁵⁾ 비교임상문헌
 - chronic, stable effort-induced angina환자를 대상으로 ivabradin 7.5mg(n=400, 1일 2회), amlodipine 10mg(n=404, 1일 1회)을 3개월간 투여하여 이중맹검, 무작위 배정 비교

임상시험을 수행한 결과, 3개월째에 총 운동시간(total exercise duration)은 baseline 대비 ivabradine 7.5mg는 27.6 ± 91.7 , amlodipine 31.2 ± 92.0 seconds만큼 개선되어 ivabradine군과 amlodipine군이 비열등하였음⁶⁾.

- 만성 안정형 협심증 환자(n=386)를 대상으로 ivabradine 5mg bid와 ivabradine 7.5 mg bid를 이중맹검 무작위 비교시험(parallel-group study)으로 12개월 투여하였을 때 0개월에 비해 12개월에서 주당 angina attacks 수는 두 군에서 모두 유의하게 감소하였음. 심박수 감소도 두 군에서 baseline 대비 유의하였음⁷⁾.
- 만성 안정형 협심증 환자(n=360; per-protocol population n=257)를 대상으로 ivabradine(5mg bid)과 위약을 이중맹검 무작위 비교시험⁸⁾을 수행한 결과 1차 유효성 기준인 time to 1-mm ST-segment depression(D14-D0)은 5mg bid군에서 증가하였고 위약대비 유의하였음⁹⁾.
- 만성 안정형 협심증 환자(n = 939)에서 ivabradine과 atenolol의 이중맹검 무작위 비교 시험¹⁰⁾결과 16주 후 총 운동시간(total exercise duration at trough)증가분은 ivabradine 7.5mg bid군 86.8 ± 129.0 , atenolol 100mg od군 78.8 ± 133.4 s였고 atenolol과 비열등성이 입증됨¹¹⁾.

- stable coronary artery disease 대상 비교임상문헌

- stable coronary artery disease와 left ventricular systolic dysfunction (left-ventricular ejection fraction of less than 40%)인 환자(n=10,917) 대상으로 ivabradine 및 위약을 투여한 이중맹검 무작위 비교시험(parallel-group trial, median follow-up 19개월, BEAUTIFUL)¹²⁾을 수행 시 1차 평가지표인 복합지표¹³⁾에서 유의한 차이가 없었음. 심박수가 70bpm이상인 서브그룹에 대하여 복합지표에서 유의한 차이가 없었고 2차지표인 심근경색으로 인한 입원, coronary revascularisation 등은 위약대비 감소시켰음. cardiovascular death등 사망률지표에서는 위약과 유의한 차이가 없었음¹⁴⁾.
- stable coronary artery disease와 left ventricular systolic dysfunction인 환자 대상으로 한 이중맹검 무작위 비교시험 중 baseline에 limiting angina를 가진 환자¹⁵⁾에 대한 subgroup analysis(BEAUTIFUL trial, post hoc analysis)에서 1차 평가지표인 복합지표는 ivabradine 및 위약이 각각 12.0% vs 15.5% (p=0.05)였고 cardiovascular death 등 사망률 지표에서는 위약과 유의한 차이가 없었음

○ 비용 효과성

- 신청품은 I_f 억제제로 “베타차단제를 투여할 수 없거나, 내약성이 좋지 않은 만성 안정형 협심증환자에서의 증상적 치료”에는 calcium channel blockers, long-acting nitrates, nicorandil 또는 I_f inhibitor(신청품) 등이 권장되며¹⁶⁾ nitrates는 약제 내성으로 인해 사

용의 제약이 있는 점¹⁷⁾ 등을 고려 시 CCB¹⁸⁾, nicorandil을 신청품의 대체약제로 선정함

- 신청품은 만성 안정형 협심증에 대해 amlodipine과 비교 시 총운동시간 개선에서 비열등하고 대체약제 대비 임상적 유용성이 개선되었다고 보기 어려우나 신청품의 일일투약 비용(■원)은 대체약제의 가중일일투약비용(■원)에 비해 고가로 비용효과적이지 않음.

- 대체약제 가중(산술)평균가를 반영한 신청약제의 단위 비용은 ■임¹⁹⁾.

- ‘베타차단제를 사용하지 않는 안정형 협심증 환자’를 대상으로 신청품과 amlodipine을 비교한 경제성평가 자료를 검토한 결과, ■의 임상적인 근거가 명확치 않으므로 ■를 주요지표로 이용하여 ■을 예측한 본 경제성 평가 모형으로의 경제성 평가결과는 불분명함.

○ 재정 영향²⁰⁾

- 제약사 제출 예상사용량²¹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²²⁾은 1차년도에 약 ■원, 3차년도에 약 ■원이 되고, CCB, nicorandil의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■원, 3차년도에 약 ■원이 증가될 것으로 예상됨²³⁾

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국에 등재되어있음.

Reference

- 1) Martindale 36th ed. Pharmaceutical Press
- 2) Guidelines on the management of stable angina pectoris (ESC Guidelines, 2006)
- 3) 5mg 1일2회로 시작하여 2-4주 후, 필요하다면 maximum target dose 7.5mg 1일2회까지 증량가능.(A reduced dose of 2.5 mg, twice daily, was recommended in patients with the following features: age $\geq$ 75 years; renal insufficiency with a creatinine clearance, <15 mL/min; heart rate continuously, <50 beat/minute during treatment; and symptomatic bradycardia).
- 4) Köster R et al, Treatment of stable angina pectoris by ivabradine in every day practice: the REDUCTION study. Am Heart J. 2009 Oct;158(4):e51-7.
- 5) 대상환자가 신청품의 허가범위(정상 동 리듬을 가지고 있으며 베타차단제를 투여할 수 없거나 내약성이 좋지 않은 만성 안정형 협심증 환자)로 제한되지 않음
- 6) Ruzyllo W et al. Antianginal Efficacy and Safety of Ivabradine Compared with Amlodipine in Patients with Stable Effort Angina Pectoris. Drugs. 2007;67(3):393-405.
- 7) Lopez-Bescos L et al. Long-term safety and efficacy of ivabradine in patients with chronic stable angina.. Cardiology. 2007;108(4):387-96. Epub 2007 Sep 21
- 8) i) Dose-ranging phase, 위약과 효능 비교 (2주) : 신청품(2.5mg, 5mg, 10mg bid) vs 위약 대조군
Primary efficacy criteria: changes in time to 1-mm ST-segment depression and time to limiting

- angina during bicycle exercise (exercise tolerance tests), performed at trough of drug activity.
- 9) Borer JS et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2003 Feb 18;107(6):817-23
 - 10) ivabradine 5 mg bid for 4 weeks and then either 7.5 or 10 mg bid for 12 weeks or atenolol 50 mg od for 4 weeks and then 100 mg od for 12 weeks.; 무작위 시점 (M(0)), 치료 4주(M(1)) 및 16주 (M(4)) 후 treadmill exercise tests 수행
 - 11) Tardif JC, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005 Dec;26(23):2529-36. Epub 2005 Oct
 - 12) 표준 요법에 ivabradine을 추가하여 평가함. ivabradine 5mg→2주 후 휴지기 심박수 60bpm 이상 시 7.5mg bid.
 - 13) composite of cardiovascular death, admission to hospital for acute myocardial infarction, and admission to hospital for new onset or worsening heart failure
 - 14) Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Sep 6;372(9641):807-16. Epub 2008 Aug 29
 - 15) ivabradine n=734 placebo; n=773; 이 중 heart rate 70 b.p.m 이상 n=712
 - 16) Guidelines on the management of stable angina pectoris (ESC Guidelines, 2006)
 - 17) 순환기학 제 2판, 2010. 일조각: “질산염 제제 사용의 가장 큰 제약점이 약제내성이므로 이를 피하는 가장 바람직한 방법은 적어도 8시간 이상의 nitrate-free기간을 두는 것이다. 저녁 9시부터 다음 날 오전 7시 사이에 nitrate-free기간을 두는 것이 바람직하며 이 기간 동안에는 칼슘길항제나 베타 차단제를 투여한다”
 - 18) 허가 상 적응증에 협심증이 있는 제품
 - 19) 신청품은 허가 용법용량에서 1일 2회, 1회 5mg으로 시작하고 1회 7.5mg까지 증량할 수 있으며 5mg, 7.5mg의 외국약가가 모두 []로 등재되어 있고 제약사에서 5mg, 7.5mg [] 및 []으로 신청하였으므로 []로 검토함.
 - 20) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
 - 21) []
 - 22) 프로코라란정 5mg, 7.5mg 각각의 예상사용량에 의한 절대재정소요금액(예상 총약제비)의 합임
 - 23) 재정증감분=(신청품의 일일투약비용-대체약제 가중 일일 투약 비용)×(신청품 예상총투약일)^{a)}
 - a) 프로코라란정 5mg, 7.5mg 각각의 예상사용량 합/2 임