

캄지오스캡슐2.5,5.10,15밀리그램(마바캄텐)((유)한국비엠에스제약)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청(재심의)
주성분 함량	1캡슐 중, mavacamten 2.5mg, 5mg, 10mg, 15mg
제형 및 성상	캄지오스캡슐 2.5mg/5mg/10mg/15mg: 백색 내지 미백색의 분말이 충전된 경질캡슐제로, 상부에는 함량, 하부에는 “Mava”가 인쇄되어 있다.
효능·효과	증상성(NYHA class II-III) 폐색성 비대성 심근병증 성인 환자의 운동 기능 및 증상 개선을 위한 치료
용법·용량	1. 이 약 투여시 고려사항 <생략> 2. 권장 용량 및 용량 조절 치료 시작(투여 후 첫 12주 동안) 이 약의 권장 시작 용량은 식이와 관계없이 1일 1회 5mg 경구 투여이다. 이 약은 물과 함께 통째로 삼켜 복용한다. 캡슐을 열거나, 부수거나 또는 씹어서 복용하지 않는다. 이 약 투여 시작 후 4주에 환자의 초기 임상 반응에 대하여 평가하여야 한다. 발살바 법에 의한 LVOT gradient가 < 20 mmHg이면, 용량을 1일 1회 2.5 mg으로 감량해야 한다. 그렇지 않으면 1일 1회 5 mg을 유지한다. 이후 후속 방문은 투여 시작 후 8주 및 12주에 진행하고, 필요한 경우 용량을 조절한다(그림 1(생략)). 치료 유지(투여 시작 후 12주부터) 환자의 개별화된 이 약의 1일 용량은 2.5, 5, 10 또는 15 mg이다. 투여 시작 12주 이후에는 심초음파를 통한 LVEF 및 LVOT gradient 평가를 포함하여 이 약에 대한 환자의 반응을 12주마다 계속 모니터링해야 한다. 증상성 폐색성 비대성 심근병증 증상이 지속되고 발살바 법에 의한 LVOT gradient $\geq$ 30 mmHg인 경우, LVEF $\geq$ 55%인 환자들에서 단계적으로 용량 증량을 고려할 수 있다(그림 2(생략)). LVEF < 50% 이면, 투여는 중단되어야 한다. 투여 중단 이후 환자를 신중하게 모니터링하여 치료를 재개할 수 있는지 결정해야 한다(그림 3(생략)). 투여를 잊었거나 투여가 지연된 경우 투여를 잊은 경우, 가능한 한 빨리 투여해야 하며, 다음에 계획된 용량은 다음 날 평소 투여하던 시간에 투여해야 한다. 같은 날 2회 용량을

	투여해서는 안 된다.
의약품 분류	219(기타의 순환계용약), 전문의약품
ATC	C01EB24
약리기전¹⁾	마바캄텐은 선택적, 알로스테릭, 가역적 심장 마이오신 저해제로 심근의 과도한 수축을 완화시킬 수 있으며, 심근 이완, 동적 좌심실 유출로(left ventricular outflow tract, LVOT) 폐쇄를 감소시키고, 심장 구조, NT-proBNP ²⁾ 포함한 심장 생체표지자 및 운동 기능(최대 산소 섭취량(pVO ₂)으로 평가)을 개선시킴.
품목허가일	2023년 5월 23일

1) 신청품의 식약처 허가사항

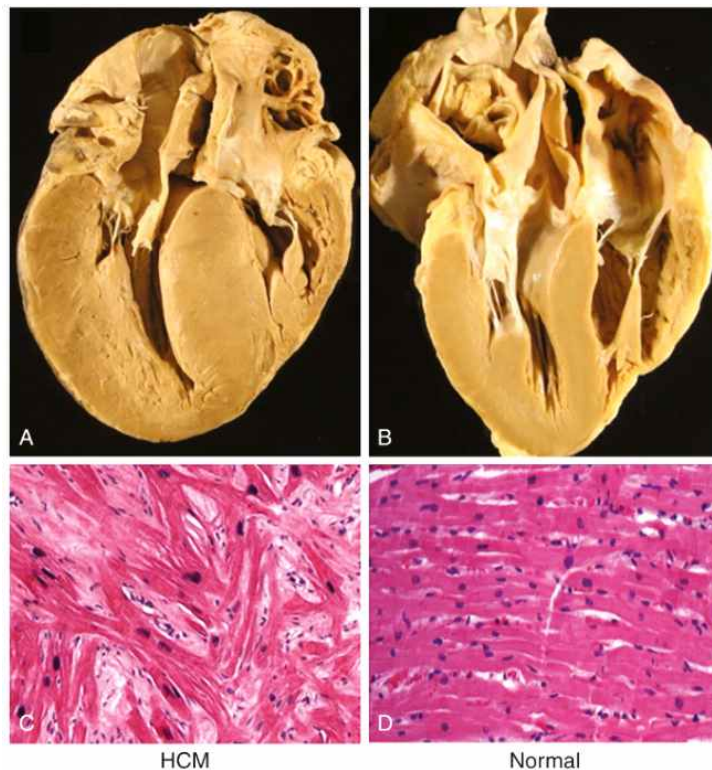
2) N-terminal-pro hormone B-type natriuretic peptide

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 폐색성 비대성 심근병증³⁾⁴⁾

- (개요) 비대성 심근병증은 심근의 유전성 질환으로 청소년기와 청년기에 주로 발병하며, 청소년 및 청년, 특히 운동 선수에서 급사의 가장 흔한 원인임. 비대성 심근병증에서는 특징적으로 좌심실의 벽 및 심실 중격이 주로 두꺼워지며, 승모판막엽이 수축기에 비대해진 심실 중격쪽으로 움직이면서 심실내에서 압력 차이가 형성되는데, 이러한 경우를 폐색성 비대성 심근병증 (obstructive hypertrophic cardiomyopathy)이라 함.
- (증상) 임상 양상은 이환된 심실의 두께와 좌심실 유출로 또는 우심실 유출로의 협착 정도에 따라 무증상에서부터 심한 심부전의 증상까지 다양하게 나타날 수 있음. 환자는 쉽게 피로하고, 호흡곤란, 심계항진, 어지러움 증, 흉통을 경험할 수 있으며 심근의 비후가 심한 경우, 실신을 할 수도 있음. 또한 심실 빈맥이나 심실 세동으로 인한 급사가 발생할 수 있음.



<비대성 심근병증 심장과 정상 심장>

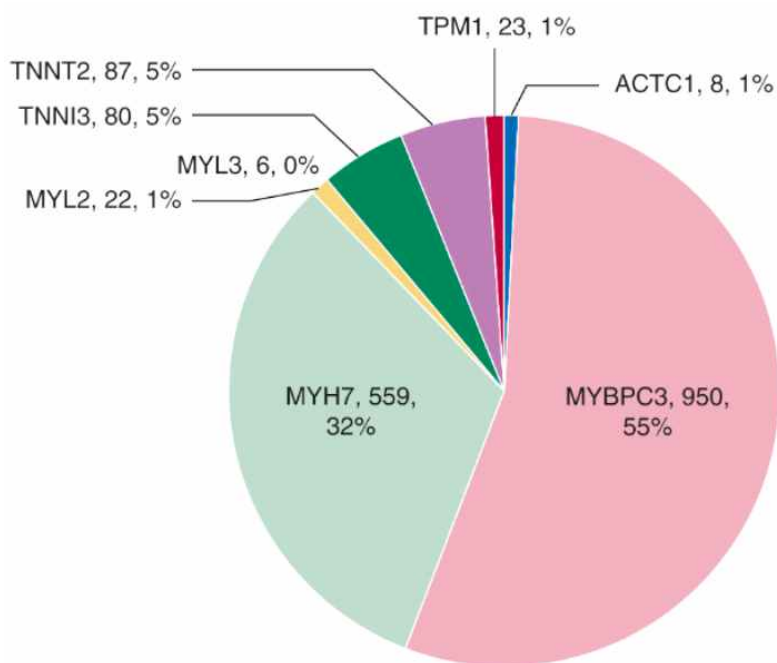
- (원인) 폐색성, 비폐색성을 구분하지 않고, 비대성 심근병증이 있는 소아의 50-60%는 가족력이 있음. 심장근육 단백질 유전자의 이상과 관련할

3) 질병관리청 희귀질환헬프라인(<https://helpline.kdca.go.kr>) > 희귀질환정보: 폐색성 비대성 심근병증

4) Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 12th Edition. (2022)

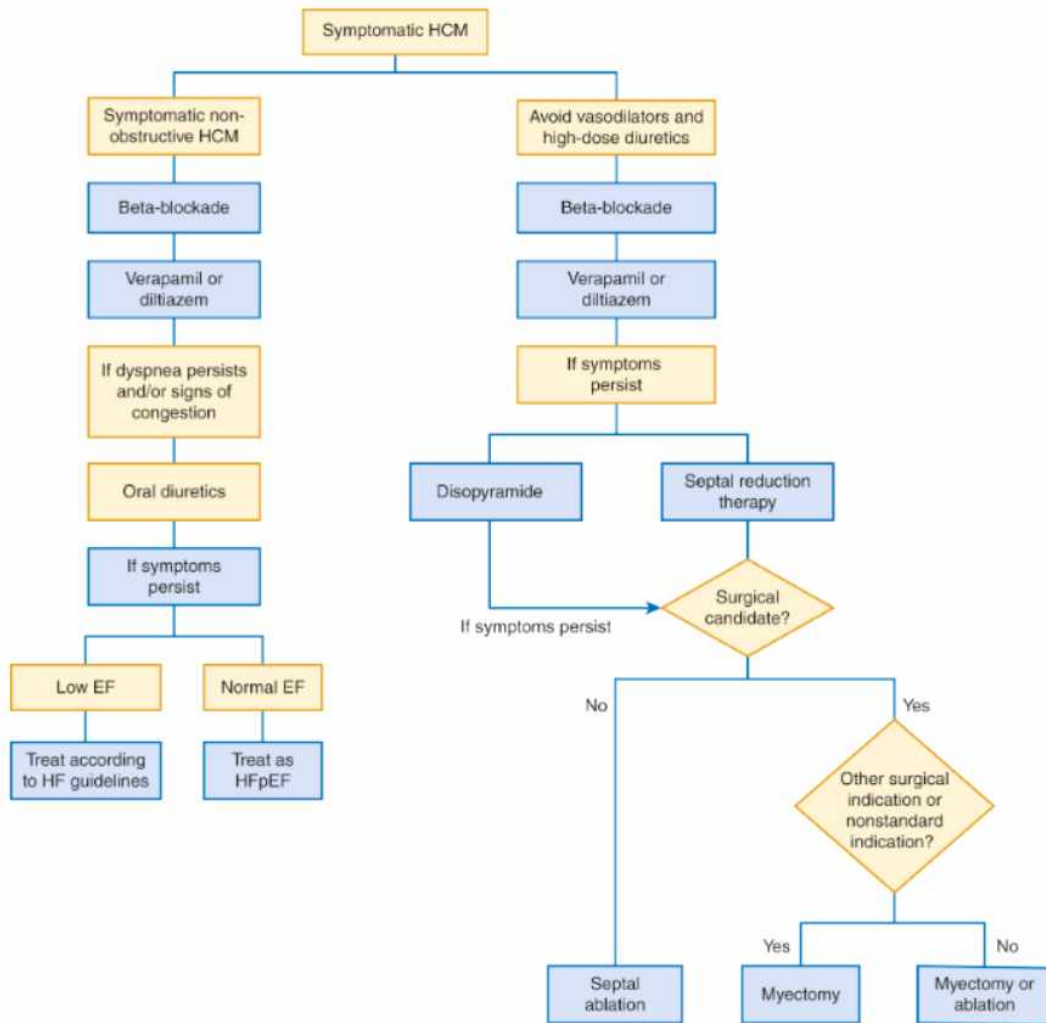
것으로 추정되며, 대부분 상염색체 우성으로 유전됨. 20개의 서로 다른 심장근육 단백질의 450가지 이상의 변이로 인해 비대 심장근육병증이 발생하는 것으로 알려졌으며, 표현형도 매우 다양하며 한 가족 간에도 침범 형태와 예후가 다양함.

- 심근 근절(sarcomere) 단백질 유전자의 변이 및 비유전적 요인에 의해 근 섬유와 근세포에 구조적인 이상이 일어나며, 마이오신이 과도하게 활성화되어 마이오신-액틴 가교(myosin-actin cross-bridge)가 과다해지고, 이로 인해 심근이 비정상적으로 두꺼워지고 경직됨.



<비대성 심근병증과 관련된 유전자, 비율>

- (진단) 심초음파 및 심장 자기공명영상 촬영으로 진단하게 되며, 성인의 경우 좌심실 벽의 두께가 15 mm 이상, 어린이의 경우 Z-score가 3 이상인 경우에 비대성 심근병증을 진단할 수 있음.
- (치료) 과격한 신체활동과 경쟁적인 운동을 제한해야 하고, 혈관 확장제나 심근 수축력을 증가시키는 약물과 이뇨제 등은 피해야 함. 흉통 등의 증상이 있는 환자들은 베타 차단제나 칼슘채널 차단제를 투여하여 증상을 완화시킬 수 있음.
- 심정지, 심실 빈맥, 또는 실신을 경험한 경우, 급사의 가족력이 있는 경우, 좌심실벽의 두께가 30mm 이상인 경우, 제세동기 삽입을 하여 급사를 예방할 수 있음.
- 좌심실 유출로의 협착이 심한 경우, 심박동기 삽입이나 경피적 알코올 중격 절제술, 심실 중격 절제 수술을 시행할 수 있음.



<비대성 심근병증 환자의 치료>

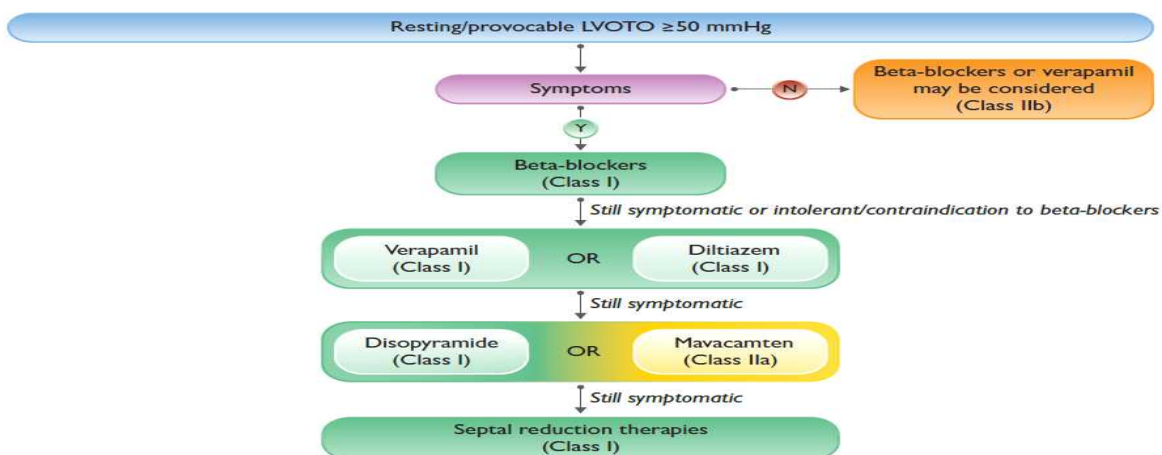
- (최신 치료법) 최근 심장 마이오신 ATPase의 경구용 선택적 억제제인 mavacamten이 개발되었으며, mavacamten은 마이오신-액틴 가교 (myosin-actin cross-bridge) 형성을 감소시켜 심근 수축성을 감소시킴.

(2) 약제 특성

- 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-proBNP⁵⁾ 포함한 심장 생체표지자 및 운동 기능(최대 산소 섭취량 (pVO₂)으로 평가)을 개선시킴⁶⁾.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서⁷⁾⁸⁾에서 비대성 심근병증에 투여할 수 있는 심장 마이오신 억제제로 소개되고 있음.
- ESC guideline(2023)⁹⁾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.



5) N-terminal-pro hormone B-type natriuretic peptide

6) 신청품의 식약처 허가사항

7) Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 12th Edition. (2022)

8) Goldman-Cecil Medicine, 27th edition (2023).

9) 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. (2023)

(4) 임상 시험 결과

□ 신청품의 위약대조 3상 임상시험 3편과 연장 연구 2편을 검토함.

○ [EXPLORER-HCM]¹⁰⁾ 18세 이상의 증상이 있는 폐색성 비대성 심근병증 환자¹¹⁾(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 평가지표¹²⁾’가 개선된 환자의 비율이 유의미하게 많았음. (mavacamten군 vs. 위약군: 37%(45/123) vs. 17%(22/128), 치료군 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 class¹³⁾의 최소 1개 이상

10) Iacopo Olivetto 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.

11) 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)

12) 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

13) 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.

의 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)

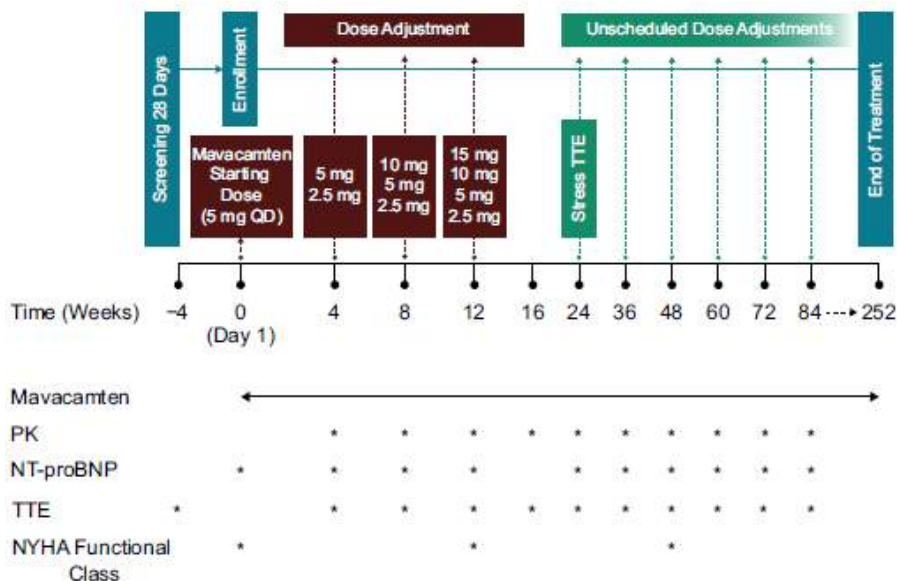
- [안전성 평가] 안전성은 두 군간 유사했으며, mavacamten군의 88%(108/123), 위약군의 79%(101/128)가 치료 중 하나 이상의 이상 반응을 보였음. 심각한 부작용은 mavacamten군은 10명의 환자에서 11건, 위약군은 11명의 환자에서 20건이 보고되었음. mavacamten군에서 7명, 위약군에서 2명이 일시적으로 LVEF(좌심실 박출률, left ventricular ejection fraction)가 50% 이하로 감소하였음.

○ [MAVA-LTE-5yr]¹⁴⁾ EXPLORER-HCM study를 완료한 환자 중에서 이전 연구의 선정기준에 부합하는 환자들을 대상으로 시행한 연장 연구의 중간 분석 결과¹⁵⁾,

- [피험자 특성] 평균연령은 60세이며, EXPLORER-HCM study의 231명 (94.7%)이 MAVA-LTE study에 등록되었고, 75.8%의 환자는 베타 차단

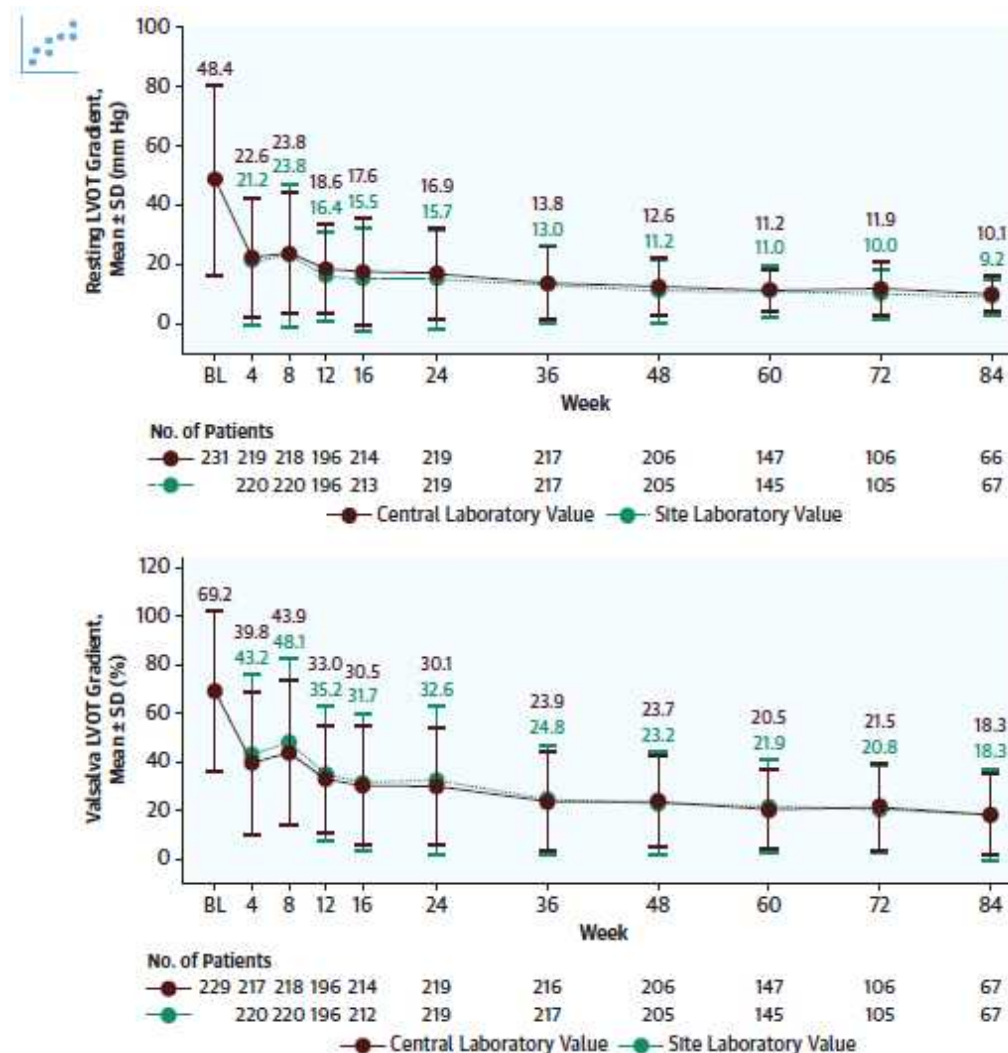
14) Rader F et al. Mavacamten Treatment for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Interim Results From the MAVA-LTE Study, EXPLORER-LTE Cohort. JACC Heart Fail. 2024;12(1):164-177.

15) data cut-off date: 2019년 4월 9일, median f/u duration: 62.3주(IQR 0.3-123.9)

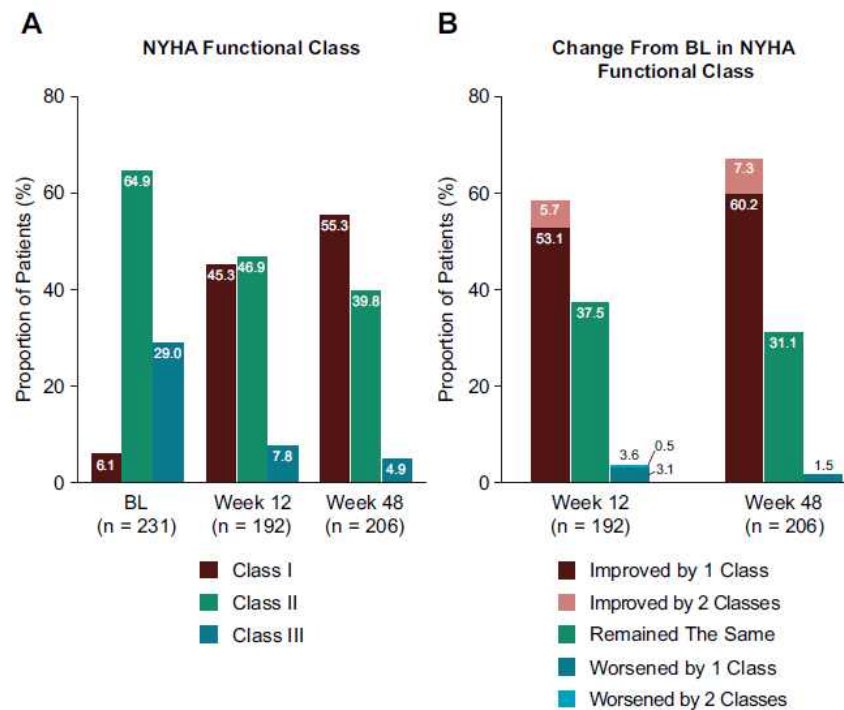


제, 16.5%의 환자는 칼슘채널 차단제를 투여 받았음. 또한 93.9%(217/231)의 환자가 NYHA class II 또는 III에 해당하였음.

- [효과 평가지표] 휴식 시 기저치 대비 LVOT gradient의 평균 변화는 투여 48주차에 $-35.6 \pm 32.6 \text{ mmHg}$, 84주차에 $-32.8 \pm 30.8 \text{ mmHg}$ 이었고, Valsalva LVOT gradient의 평균 변화는 투여 48주차에 $-45.3 \pm 35.9 \text{ mmHg}$, 84주차에 $-46.4 \pm 35.8 \text{ mmHg}$ 로 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]¹⁶⁾ 18세 이상의 증상이 있는 폐색성 비대성 심근병증 환자¹⁷⁾(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 적합성¹⁸⁾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. 치

16) 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.

17) 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) ≥ 60% • NYHA(New York Heart Association) class II 또는 III/IV인 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)
<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

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

료 중 부작용 발생은 mavacamten군에서 73.2%(41/56) 환자에서 123건, 위약군에서 61.8%(34/55) 환자에서 93건 발생하였음.

- [VALOR-HCM-32wk]¹⁹⁾ 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)이 SRT 적합성 기준을 만족하였고, 교차투여군의 13.5%(7/52)이 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 부정맥을 발생하지 않았음.
- [EXPLORER-CN]²⁰⁾ 18세 이상의 증상이 있는 폐색성 비대성 심근병증 아시아인 환자²¹⁾(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 법

19) 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.

20) 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.

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

에 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 군 간 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 mavacamten군에서 7.4%(4/54) 환자에서 8건 발생한 반면, 위약군에서는 발생하지 않았음.

<선정기준>

- oHCM을 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 기울기(gradient) ≥ 50 mmHg
- 안정 시 oxygen saturation ≥ 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

(5) 학회 의견

- 관련 학회²²⁾²³⁾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 필요하다는 의견을 제시함.

22) 대한심부전학회 ()

23) 대한심장학회 ()

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 "증상성(NYHA class II-III) 폐색성 비대성 심근병증 성인 환자의 운동 기능 및 증상 개선을 위한 치료"에 허가받은 약제로, 해당 적응증의 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.

(7) 급여기준 검토결과

○ 제12차 약제급여기준 소위원회 (일자: 2023년 10월 23일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[219] Mavacamten 경구제 (품명: 캄지오스캡슐 2.5밀리그램 등)	1. 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함 - 아 래 - 가. 투여대상 증상성(NYHA class II~III) 폐색성 비대성 심근병증(Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy)을 진단받은 성인 환자로서, 베타차단제 또는 non-dihydropyridine 칼슘채널차단제로 4주 이상 치료하였음에도 효과가 없으면서 다음 조건을 모두 만족하는 경우 1차 치료제(베타차단제 또는 non-dihydropyridine 칼슘채널차단제)와 병용하여 투여함. 단, 1차 치료제를 금기 또는 심각한 부작용 등으로 투여할 수 없는 경우 동 약제의 단독투여를 허용함. - 다 음 - 1) 안정 상태에서 심초음파 등을 통한 좌심실박출률(LVEF)이 55% 이상 2) 발살바법 또는 운동부하에 의한 좌심실유출로(LVOT)의 기울기가 50mmHg 이상 나. 평가방법 투여시작 전 투여 후 4주마다 LVEF, LVOT 기울기를 평가하며, 12주 이후부터는 허가사항에 근거하여 주기적으로 평가함 다. 투여종단 기준 1) 좌심실박출률(LVEF) 50% 미만인 경우 최소 4주간 투여를 일시중단하며, 4주 간격으로 LVEF를 검사하여 LVEF가 50% 이상인 경우 투약재개를 고려함 2) 최소용량(2.5mg)으로 투여하는 환자의 경우 LVEF가 2회 이상 50% 미만인 경우 영구종단 2. 동 약제는 심장관련 치료 경험이 있는 관련분야 전문의에 의해서만 투여하여야 하며, 투여 전 투여대상 및 반응평가에 대한 객관적자료(NYHA class 및 심초음파 영상결과 등)를 반드시 제출하여야함.

(8) 제외국 등재 현황

☐ 신청품은 A8 국가 중 3개국(미국, 영국, 스위스) 약가집에 수재되어 있음.

☐ 제외국 평가결과

○ NICE(2023.9.) : recommended(commercial arrangement)

- 신청품은 “NYHA class 2-3인 증상이 있는 폐색성 비대성 심근병증 성인 환자에서 베타 차단제, non-dihydropyridine 칼슘채널 차단제 또는 disopyramide를 포함한 개인별로 최적화된 표준치료에 추가 투여하는 경우” 권고됨.
- 신청품은 대증적 치료가 아닌 질병 특이적으로 치료를 목적으로 하는 최초의 약제로 제약사가 표준치료에 add-on 치료로 급여를 신청하였고, 임상시험에서 표준치료 단독 대비 임상적 유용성을 입증했으며, NICE 분석결과 신청품의 비용 효과성이 수용 가능함.
- 신청품 경제성평가 모델에서 사망률 관련 치료 효과, 질병 진행 비율 등에 불확실성이 존재하므로 위원회는 신청품의 수용 가능한 ICER 임계값을 £20,000/QALY로 판단하였고, 최종 신청품 경제성평가 기본분석의 ICER는 £19,997/QALY(EAG 기본분석에 따라 약가 인하)이었음.

○ SMC(2024.4.) : accepted for use(Patient Access Scheme)

- 신청품은 “증상성(NYHA class 2-3) 폐색성 비대성 심근병증 성인 환자의 치료”에 권고됨.
- EXPLORER-HCM 임상시험에서 신청품 치료는 위약 대비 복합 평가지표(pVO₂, NYHA class) 및 운동 후 LVOT gradient, HRQoL, KCCQ-23, HCMSQ 등의 2차 평가지표에서 통계적으로 유의한 개선을 보임.
- BSC(BB/CCB 단독요법)를 비교대안으로 한 신청품의 경제성평가 기본분석 결과 ICER는 £10,989/QALY로 나타남.

○ CADTH(2023.5.) : recommended(약가 인하 필요)

- 신청품은 “NYHA class 2-3인 증상이 있는 폐색성 비대성 심근병증 성인 환자에서 안정 시 심초음파 상 LVEF≥55%, 좌심실 벽 두께가 15mm 이상(비대성 심근병증 가족력이 있는 경우, 13mm 이상), 안정 시, 발살바법 또는 운동 후 peak LVOT gradient ≥ 50mmHg, 베타 차단제 또는 칼슘채

널 차단제 치료를 받는 동안 증상의 악화 또는 심초음파로 입증된 질병의 악화를 경험한 경우”에 급여 권고됨.

- EXPLORER-HCM 및 VALOR-HCM 임상시험에서 신청품이 증상성 폐색성 비대성 심근병증 환자에서 NYHA class와 pVO_2 개선시켰으며, SRT 치료 대상이 되는 환자의 비율을 감소시켜 임상적 유용성을 입증하였고, HCM 증상을 완화시켜 건강 관련 삶의 질(HRQoL)을 개선함.
- CADTH의 경제성평가 결과, BB/CCB 단독요법 대비 신청품 add-on 치료의 ICER는 \$576,295/QALY로 WTP threshold인 \$50,000/QALY를 초과하여 비용 효과적이지 않으므로 약가 인하가 필요함.

○ PBAC(2023.11.) : recommended(risk sharing arrangement)

- 신청품은 성인의 증상성 폐색성 비대성 심근병증 환자에서 기존 치료제 대비 상당히 향상된 증상 완화 효과를 보였고, 인하된 가격에서 비용 효과적(\$35,000-45,000/QALY)이며, 제출된 RSA(cap을 넘는 재정 소요에 대하여 일정 비율 환급)를 고려 시 급여가 권고되며, 다음을 만족하는 경우 투여를 권고함.
 - 안정 시, 발살바법 또는 운동 후 peak LVOT gradient ≥ 50 mmHg
 - 불내약성 또는 금기가 아닌 한 이전에 베타차단제와 칼슘채널차단제 치료를 받은 적이 있는 HCM 환자
 - familial HCM(i.e. first degree relatives)의 기준을 만족하는 환자