약제 요양급여의 적정성 평가 결과

donepezil 87.5mg, 175mg

(도네리온패취87.5 등 4품목, ㈜셀트리온 등 2개사)

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1매 중 donepezil 87.5mg, 175mg

☐ **효능 효과 :**

- 알츠하이머형 치매증상의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2022년 제5차 약제급여평가위원회: 2022년 5월 12일

- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2022년 4월 22일

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

가. 평가 결과

▢ 최종 결과

○ 제약사가 [redacted]원 이하를 수용하여 급여의 적정성이 있음

※ 2022년 제5차 약제급여평가위원회 심의 결과: 평가 금액 이하 수용 시 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 ‘알츠하이머형 치매증상의 치료’에 허가된 약제로, 대체약제 대비 효과가 비열등하나 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하여 비급여함

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(87.5mg: [redacted]원/매, 175mg: [redacted]원/매) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며 약가협상생략기준금액([redacted]) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 '알츠하이머형 치매증상의 치료'에 허가받은 패취제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 donepezil 경구제, rivastigmine 경구제/패취제, galantamine 경구제 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 '알츠하이머형 치매증상의 치료'에 허가받은 패취제로, 아세틸콜린(acetylcholine)을 분해하는 효소 콜린에스테라제 억제제(ChEIs)로 기존 경구 제형을 패취제 제형으로 바꾼 개량 신약[1]임

- 신청품은 국내에서 개발된 개량 신약으로 신청품과 동일 성분 및 제형의 약제에 대해서는 언급이 없지만 교과서[2][3][4] 및 임상진료지침[5][6]에서 성분인 도네페질에 대해 알츠하이머병 환자에서 떨어진 콜린 기능을 강화시키는 방법 중 현재까지는 콜린분해효소 억제제(도네페질, 리바스티그민, 갈란타민)가 가장 효과가 좋으며 경증, 중등도의 알츠하이머 병에 각 약제를 같은 수준으로 권고하며 최근 연구는 중증-중등도 질환에서 고용량의 도네페질 서방정이 효과를 보였다고 언급함

  - 2017 BAP 가이드라인에 따르면, 질환 진행을 이유로 아세틸콜린에스터라제 억제제를 중지해서는 안된다고 권고하며(I,A) 아세틸콜린에스터라제 억제제가 효과가 없다거나 불내성일 경우 다른 아세틸콜린에스터라제 억제제로 바꾸는 것은 근거가 있다고 언급함(II,B)

  - 또한 흥분성 뇌신경전달물질인 glutamate와 관련된 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 수용체를 차단하여 치료 효과를 나타내는 메만틴은 비교적 진행된 치매 환자의 치료에 사용되고 있으며 작용 기전이 다른 콜린분해효소 억제제와 메만틴을 동시에 투여하는 것이 효과가 더 크고 부작용은 많지 않아 치매가 진행된 경우 치료 옵션으로 사용하도록 권고함(I,B)

- 경증 및 중등증 알츠하이머병 환자(n=399)를 대상으로 도네페질 패취제의 치료효과와 안전성을 비교한 다국가, 다기관, 무작위배정, 양측눈가림, 활성약 대조 제 3상 임상시험으로 1차 평가지표는 도네페질 패취와 도네페질 경구제를 각각 시험약, 대조약으로 24주간 투여한 후, ADAS-cog로 평가되는 인지기능 개선 효과에 대해 대조약 대비 신청품의 비열등함을 평가함[7]

  - 1차 평가지표인 투여 환자들에서 기저치 대비 24주 시점의 ADAS-cog Scores 차이는 시험군(IPI-301)에서 [redacted]±[redacted], 대조군(Aricept Tablet)에서 [redacted]±[redacted]로서, 치료군간 차이는 유의하지 않았고(p=[redacted]), 95% 양측 신뢰구간은 ([redacted], [redacted])로서 상한치가 비열등성 기준([redacted])보다 작아 미리 설정한 비열등성 판정 기준을 만족함

- 관련 학회[8)9)]에서는 신청품은 임상시험결과보고서를 통해 동일성분의 경구제형과 비교 시 비열등성을 만족하였고 안전성 측면에서 양호한 결과를 보인 약제로 알츠하이머병 환자에게 연하장애의 유병률이 높고, 경구제 복용 시 나타나는 부작용에 의해 지속적인 약물 투여가 어려운 경우 패취제 선택을 고려하게 되는데 기존 약제인 리바스티그민 패취는 1일 1회 부착하나 신청품의 경우 1주일에 2회 적용함으로써 복약순응도 면에서 장점이 있으며 acetylcholine esterase 억제제 간에는 유의한 임상적 차이는 없으며 신청품은 임상에서 가장 많이 사용하는 acetylcholine esterase 억제제 중 가장 빈번하게 사용되며 위장관계 이상반응이 낮다고 알려진 도네페질 경구제를 패취제로 전환한 약제로 신청품의 급여화는 필요하다는 의견을 제시함

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 급여기준, 교과서, 임상진료지침, 학회의견 등을 참고하여, 같은 적응증인 알츠하이머형 치매에 허가받은 동일 약리기전 약물인 donepezil 경구제, rivastigmine 경구제/패취제, galantamine 경구제를 대체약제로 선정함

- 신청품은 기등재되어 있는 동일 계열의 약제 대비 임상적 유용성이 유사한 약제로 투약비용비교 대상에 해당함

- 신청품의 1주일 소요비용은 [redacted]원으로, 대체약제 가중 1주일 소요비용인 [redacted]원 대비 고가임
  - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청품의 단위비용은 87.5mg: [redacted]원/매, 175mg: [redacted]원/매임
  - 신청품의 약가협상생략기준금액[10)]은 87.5mg: [redacted]원/매, 175mg: [redacted]원/매임

○ 재정 영향

1) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량[11)]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[12)] 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 증가될 것으로 예상됨[13)]

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준

- 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되며, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가에 등재되어 있지 않음

Reference

1) 신청품의 식약처 허가증
2) 대한치매학회. 치매 임상적 접근 2020
3) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. Chapter 25. Dementia
4) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e, 2018 Chapter 10: Anticholinesterase Agents
5) Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers NICE guideline Published: 20 June 2018
6) John T O'Brien et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology Journal of Psychopharmacology. 1 - 22
7) [redacted]
8) 대한치매학회([redacted]), 대한신경과학회는 대한치매학회의 의견과 동일하다고 회신함
9) 대한노인정신의학회([redacted])
10) 기존계열 약제로, 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따른 대체약제가중평균금액(신청품의 단위비용으로 환산된 금액)의 90% 금액임.
11) 제약사 제출 예상 사용량 1차년도 [redacted]매, 2차년도 [redacted]매, 3차년도 [redacted]매
12) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 제약사 신청가
13) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.

재정증감액 = (신청약가-대체약제의 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량