약제 급여 평가 위원회 평가 결과

Desloratadine 5mg

(에리우스정, 쉐링푸라우코리아)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 Desloratadine 5mg

☐ **효능 효과 :**

- 다음 질환의 증상 완화

  1. 알레르기성 비염 2. 만성 특발성 두드러기

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의일**

2011년 제8차 약제급여평가위원회 : 2011년 6월 16일

※ 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

☐ 급여의 적정성이 있음(알레르기성 비염에만 급여).

○ 신청품은 “알레르기성 비염과 만성 특발성 두드러기환자의 증상 완화”에 허가받은 약제로, “알레르기성 비염환자의 증상 완화”에 대하여 대체약제 대비 비열등하고 투약비용이 대체약제 가중평균가보다 저렴하여, 재정이 절감되므로 급여의 적정성이 있음. “만성 특발성 두드러기환자의 증상 완화”에 대하여는 levocetirizine과의 직접 비교임상시험 결과 가려움 증상개선 등의 효과가 열등하므로 급여의 적정성이 없음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “알레르기성 비염과 만성 특발성 두드러기환자의 증상 완화”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 cetrizine, levocetirizine, loratadine, fexofenadine, mizolastine, azelastine, bepotastine, ebastine, olopatadine, emedastine 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 2세대 H1-Receptor Antagonist[1]이고, 2세대 항히스타민제는 알레르기성 비염 및 두드러기의 대증요법에서 1차 선택약물로 고려됨[2][3].
- 알레르기성 비염 환자를 대상으로 2세대 항히스타민제(levocetirizine, fexofenadine)와의 무작위 배정, 대조군 시험을 대상으로 한 체계적 문헌 고찰(메타분석) 결과, 항히스타민제들 간의 알레르기성 비염 증상완화에 대한 차이는 없었음[4].
  - desloratadine은 levocetrizine과 비교시 total symptom score(effect 0.54, 95% CI -2.0 to 1.27, p=0.15), nasal eosinophils(effect 1.37, 95% CI -0.74 to 3.49, p=0.20) 및 nasal IL-4(effect -0.66, 95% CI -0.91 to -0.42, p=0.08)에서 유의한 차이는 없음.
- 알레르기성 비염환자(n=722)를 대상으로 이중맹검, 무작위배정 15일간 fexofenadine 대비 임상시험 결과 desloratadine과 fexofenadine군 모두 위약대비 계절성 알레르기 비염, 비충혈 등 nasal 증상에 효과적이며, 두군 간에 baseline 대비 비강 울혈을 제외한 아침 instantaneous total symptom score(-2.551 vs-2.411, p=0.491, 95% CI=0.259)에서 차이가 없는 등 유효성 및 안전성에서 유의한 차이가 없음[5].

- 약물과 관련된 이상반응 발생률은 신청품군, fexofenadine군 및 위약군 간 유사했고(1.4% vs 6.6% vs 3.8%) 발생한 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등도 이상반응이었음.

- 계절성 알레르기성 비염 증상 또는 만성두드러기 환자(n=77,880)대상으로 평균40.4일간 desloratadine을 투여하고, 효과 및 증상 완화 발현을 조사한 PMS(postmarketing surveilance)결과, 계절성 알레르기 비염의 nasal, ocular 증상의 중증도, 만성두드러기 환자의 가려움이나 발진($p<0.0001$), 수면장애와 활동장애($p<0.0001$), 다른2세대 항히스타민제로 치료 실패한 환자에서 환자와 조사자의 만족도($P<0.001$)등이 통계적으로 baseline대비 유의하게 개선됨[6].

  - 치료와 관련된 부작용은 246명(32%)에서 발생했으며 가장 빈번히 발생하는 부작용은 fatigue(0.07%), headache(0.07%), dry mouth(0.04%), nausea(0.03%)이었으며, 전체 환자 중 166명(0.21%)가 부작용으로 약물 중단했으며, 가장 빈번한 부작용은 headache(0.05%), fatigue(0.04%), nausea(0.03%), dry mouth(0.01%)임.

- 알레르기성 비염환자(영국의 NHS의 처방자료에 근거하여 선정된 환자의 첫 처방 이후 최소 6개월 이상 처방된 환자에 대한 설문지조사) 대상(n=24,195) 코호트연구로, desloratadine과 levocetirizine 각 약물 투여 후 30일 이내에 보고된 졸음/진정 평가(Cumulative time-to-event analysis)결과 desloratadine은 levocetirizine에 비해 졸음/진정 발생의 개선이 있었음.(log rank test $p<0.0001$, x2 df[1]; 28.09 vs 46)[7][8]

- 만성 특발성 두드러기환자(n=886)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검으로 levocetirizine과 4주간 비교 임상시험을 수행한 결과, 신청품은 치료 첫 주에 levocetirizine보다 가려움 중증도(adjusted mean 1.18 vs 1.02, $p<0.001$)점수에서 유의하게 열등하였으며, 전체 4주 치료기간 동안 levocetirizine대비 가려움 중증도(adjusted mean 0.99 vs 0.86, $p=0.004$), 가려움 기간(adjusted mean 1.05 vs 0.93, $p=0.009$)및 평균 만성 특발성 두드러기(CIU) 복합 점수(adjusted mean 1.88 vs 1.71, $p=0.041$)에서 유의하게 열등함.[9]

  - 약물과 관련된 이상반응 발생률은 신청품군과 levocetirizine군 간 유사했고(11.2% vs 13.7%), 이상반응으로 인해 중도 탈락한 환자비율은 신청품군 0.7%, levocetirizine군 0.9%였음.

○ 비용 효과성

- 신청품은 2세대 항히스타민제[10]로, 2세대 항히스타민제가 1세대에 비해 선호되어 사용가능하므로[11], 기존의 2세대 항히스타민제인 cetrizine, levocetirizine, loratadine, fexofenadine, mizolastine, azelastine, bepotastine, ebastine, olopatadine, emedastine을 대체약제로 선정함[12].

- 알레르기성 비염에서 신청품은 fexofenadine, levocetirizine과의 직접비교 임상시험결

과 비열등하였고, 2세대 항히스타민제와 효과에 차이가 있다고 할 수 없으며[13], 신청품의 투약비용(■원)은 대체약제 가중평균가[14]보다 저렴하므로 비용효과적임.

- 만성 특발성 두드러기에서 신청품은 levocetirizine대비 가려움 증증도 등에서 열등하였으며[15], 신청품의 투약비용(■ 원)은 대체약제 가중평균가(■원/정)[16]와 동일하므로 비용효과성이 불분명함.

○ 재정 영향[17]

1) 신청약가 기준

○ 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 ■원, 3차년도에 약 ■원이 되고, 2세대 항히스타민제의 대체로 재정소요금액은 1차 년도에 약 ■원, 3차년도에 약 ■원 감소될 것으로 예상됨[18][19].

○ 제외국 등재현황

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

Reference

1) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 11th edition, 2006

2) Cecil textbook 2008 23rd edition

3) EAACI/GA2LEN/EDF(The European Academy of Allergology and Clinical Immunology Dermatology Section and the EuropeanUnion(EU)-funded network of excellence, GA^{2}LEN. accepted by the European Dermatology Forum) Guideline: Management of Urticaria(II군, 2005)

4) Canonica et al, Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. Allergy.2007 Apr;62(4):359-66.

5) Berger et al, Efficacy of desloratadine, 5mg, compared with fexofenadine, 180mg, in patients with symptomatic seasonal allergic rhinitis, Allergy Asthma Proc. 2006; 27(3):214-23

6) Claus Bachert and Marcus Maurer. Safety and efficacy of desloratadine in subjects with seasonal allergic rhinitis or chronic urticaria. Clin Drug Investig, 2010;30(2):109-122

7) Deborah Layton, et al. Comparison of the Risk of Drowsiness and Sedation between Levocetirizine and Desloratadine. Drug Safety 2006; 29 (10): 897-909

8) [redacted]

9) Paul C Potter et al. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5mg and desloratadine 5mg in chronic idiopathic urticaria patients, Allergy 2009: 64: 596-604

10) Cecil textbook 2008 23rd edition

11) ARIA(Allergic rhinitis and its impact on asthma) Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO); 2008. Allergy 2008: 63 (Suppl. 86): 8.160

12) Epinastine : 요양급여의적용기준에서 "1차적으로 보다 저렴한 항히스타민제를 투여하였으나 졸림 등 부작용이 있어 2차적으로 동 약제를 투여한 경우에 요양급여를 인정"하여 대체약제에서 제외함.

13) 대한천식알레르기학회([redacted])

14) 단위비용은 2010년 연간 EDI 청구현황을 반영한 가중평균가를 적용하고, 1일 투약비용은 대체약제의 2010년 연간 12세 이상 알레르기성 비염 EDI 청구량에 따라 가중을 주어 투약비용([redacted]원)을 산출함

15) Paul C Potter et al. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5mg and desloratadine 5mg in chronic idiopathic urticaria patients, Allergy 2009: 64: 596-604

16) 약제급여평가위원회 세부평가 기준에 따라 대체약제 가중평균가 산출시 신청약제대비 임상적 유용성이 개선된 대체약제의 약가를 넘지 않도록 하므로, 직접 비교임상시험 결과 개선된 것으로 나타난 levocetirizine의 가중평균가 ([redacted]원)을 넘지 못함

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

18) 대체로 인한 재정증감 = 신청품 예상사용량 × {신청품 가격([redacted]원) - 알레르기성 비염환자의 대체약제 가중평균가([redacted]원)}, 알레르기성 비염에 대한 재정영향임.

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