

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

Dronedarone 400mg

(멀택정, 사노피아벤티스코리아(주))

제형, 성분·함량 :

- 1 정 중 dronedarone 400mg

효능 효과 :

- 발작성 또는 지속성 심방세동 병력을 가진 현재 정상 동율동(sinus rhythm)인 심방세동 환자에서 심방세동으로 인한 입원 위험성 감소

약제 급여 평가 위원회 심의 및 보고일

2012년 제14차 약제급여평가위원회 : 2012년 12월 20일

2013년 제1차 약제급여평가위원회 : 2013년 1월 24일

- 중앙심사평가조정위원회 : 2012년 09월 10일

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

가. 평가 결과

- 급여의 적정성이 있음
 - 신청품은 “발작성 또는 지속성 심방세동 병력을 가진 현재 정상 동율동(sinus rhythm)인 심방세동 환자에서 심방세동으로 인한 입원 위험성 감소”에 허가받은 약제로, 비교 약제 대비 심방세동의 재발률은 높으나, 조기 투약 중단 및 이상반응 발생 빈도가 낮은 경향을 보이고 경제성 평가 결과 불확실성이 있으나 비용 효과성이 수용 가능하여 급여 인정하되, 기저 심질환이 있는 환자군¹⁾을 대상으로 제출된 경제성 평가 결과를 고려하여 해당 환자군에 대해 급여 인정함.

나. 평가 내용

- 진료상 필수 여부
 - 신청품은 “발작성 또는 지속성 심방세동 병력을 가진 현재 정상 동율동(sinus rhythm)인 심방세동 환자에서 심방세동으로 인한 입원 위험성의 감소”에 허가 받은 약제로 심방세동에 amiodarone, sotalol 등의 대체 가능한 약제가 등재되어 있는 점을 고려 시, 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.
- 임상적 유용성
 - 신청품은 교과서²⁾³⁾ 및 임상진료지침⁴⁾⁵⁾에서 심방 세동(Atrial Fibrillation) 환자의 사망률 및 심혈관 질환으로 인한 입원율의 복합 지표를 낮춘다고 소개되어 있음.
 - 신청품은 sodium, potassium 및 calcium channel을 억제하는 multichannel blocker로서 구조적으로는 iodine족이 부재한 것을 제외하고는 amiodarone과 유사함.
 - 임상진료지침⁴⁾⁵⁾에서는 심방세동 환자의 치료는 효과보다 안전성에 기반하여야 함을 강조하면서 경미한 심장질환 환자, 관상동맥 질환 환자 및 35% 이상의 심장 수축력을 가지면서 진행성 심부전증이 없는 환자에게 신청품의 안전한 사용이 가능하다고 언급하고 있음. 다만, 영구적 심방세동⁶⁾으로 진행된 환자 및 심부전 또는 좌심실 수축 기능 부전⁷⁾을 가진 환자에게 신청품은 투여되지 말아야 함⁸⁾.
 - 발작성, 지속성 심방세동 환자를 대상으로 amiodarone 대비 dronedarone의 효과 및 안전성을 간접 비교 및 메타 회귀 모델 등으로 분석한 결과⁹⁾, 심방세동의 재발률은 amiodarone 군에서 dronedarone 군 대비 유의하게 낮았고(OR 0.49; 95% CI 0.37~0.63, P<0.001), 모든 원인으로 인한 사망 및 투약 중단을 요하는 이상반응의 발생률은 amiodarone 군에서 dronedarone 군 대비 유의하게 높았음(OR 1.81; 95% CI 1.33~2.46, P<0.001).
 - 심방세동 및 심방조동 환자를 대상으로 주요 부정맥 용제의 상대적인 효과 및 내약성

평가를 위해 mixed treatment comparison을 실시한 결과¹⁰⁾, amiodarone이 심방세동의 재발율을 가장 크게 낮추는 것으로 나타났으나(OR 0.22; 95% CI 0.16~0.29), 심각한 이상 반응의 발생률(OR 2.41; 95% CI 0.96~6.06) 및 이상 반응으로 인한 투약 중단률(OR 2.91; 95% CI 1.66~5.11)이 가장 높은 것으로 나타났음. Dronedarone군에서 전부 정맥의 발생률이 가장 낮으며(OR 1.45; 95% CI 1.02~2.08), 뇌졸중의 발생률이 유의하게 감소하는 것으로 나타났음(OR 0.69; 95% CI 0.57~0.84). Sotalol(OR 3.44; 95% CI 1.02~11.59) 및 amiodarone 군(OR 2.17; 95% CI 0.63~7.51)에서 사망률이 증가하는 경향이 나타났음.

- 지속성 심방세동 환자(n=504)를 대상으로 amiodarone 대조, 이중맹검, 무작위, 투약기간 7개월, follow up 12개월의 임상시험을 수행한 결과, dronedarone군은 amiodarone군 대비 복합 일차 결과 변수(심방세동 재발 및 불내약성이나 효과 부족으로 인한 시험 중단이 발생률)는 12개월 시점에서 dronedarone군에서 75.1%, amiodarone군에서 58.8%임.(HR 1.59; 95% CI 1.28-1.98; P<0.0001)(DIONYSOS 연구)¹¹⁾.
 - 심방 세동 재발은 dronedarone군에서 amiodarone군 대비 빈번하게 발생함(63.5% vs 42%).
 - Cardioversion 후 심방 세동 재발은 dronedarone군에서 amiodarone군 대비 빈번하게 발생함(36.5% vs 24.3%).
 - 조기 투약 중단은 dronedarone군이 amiodarone군보다 적게 발생함(10.4% vs 13.3%).
- 발작성 또는 지속성 심방세동 또는 심방조동 환자를 대상으로 위약대조, 이중맹검, 3상 임상시험을 수행한 결과, dronedarone군은 위약군 대비 일차 결과변수인 심혈관계 질환 및 사망으로 인한 입원율이 유의하게 감소함(31.9% vs 39.4%, hazard ratio 0.76; 95% CI, 0.69~0.84, p<0.001). (ATHENA 연구)¹²⁾

○ 비용 효과성

- 신청품은 “발작성 또는 지속성 심방세동 병력을 가진 현재 정상 동율동(sinus rhythm)인 심방세동 환자에서 심방세동으로 인한 입원 위험성 감소”에 허가받은 항부정맥제이며, 교과서²⁾³⁾, 임상진료지침⁴⁾⁵⁾ 및 관련 학회 의견¹³⁾¹⁴⁾을 고려하여 amiodarone, sotalol, flecainide, propafenone을 대체약제로 선정함.
- 신청품의 일일 투약비용(■)은 대체약제 가중일일투약비용 ■¹⁵⁾보다 고가에 해당함.
- 비교약제인 amiodarone대비 조기 투약 중단 및 이상반응 발생 빈도가 낮은 경향을 보이고, 소요비용이 고가로 경제성평가 대상에 해당하며, 제약사에서 제안한 급여기준(안)¹⁶⁾ 하에서 amiodarone 대비 비용-효과 분석 결과, 분석 관점에 따라 LYG당 ICER는 ■만원, QALY 당 ICER는 ■만원임.
 - 비용, 효과 및 효용 등에 대한 불확실성을 고려한 민감도 분석 결과 ■~|

원/LYG, ■■■ ~ ■■■ 원/QALY 였음.

○ 재정 영향

- 신청약가 기준

- 해당적응증의 대상 환자수¹⁷⁾는 약 ■■■ 명이고, 제약사 제출 예상사용량¹⁸⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁹⁾은 1차년도에 약 ■■■ 원, 3차년도에 약 억원이 되고, amiodarone, sotalol, flecainide, propafenone의 대체로²⁰⁾ 재정소요금액²¹⁾은 1차년도에 약 ■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■ 원 증가될 것으로 예상됨.
- 제약사에서 제시한 예상사용량은 자사에서 제안한 급여기준안²²⁾ 대상 환자만을 대상으로 ■■■ 일²³⁾을 연중 치료기간으로 하여 산출되어 과소추정되었을 가능성이 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 이태리, 독일, 스위스에 등재되어 있음.

Reference

- 1) ■■■
- 2) Bonow-Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed.
- 3) Bope and Kellerman Conn's Current Therapy 2012 1st ed. - CH 7. Cardiovascular system
- 4) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation/ 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline)
- 5) Guidelines for the management of atrial fibrillation-The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC-Updating 2012 Guideline)
- 6) 최소 6개월의 심방세동 지속기간이 확인된 영구적 심방세동 및 심혈관계 위험인자를 가진 환자를 대상으로 실시된 임상시험(PALLAS Study)이 심혈관성 사망, 뇌졸중 및 계획되지 않은 심혈관성 입원의 증가로 인해 조기 중단되었음.
- 7) 증상 악화로 인하여 최근 입원 또는 심부전에 대한 전문화된 치료를 요하는 중증의 심부전 환자를 대상으로 실시한 위약 대조 임상시험(ANDROMEDA Study)에서 이 약을 투여한 환자군의 사망이 2배 이상 증가하였음.
- 8) 멀택정 400mg, 품목허가증, 사용상 주의사항
- 9) Jonathan P. et al. Comparative Efficacy of Dronedarone and Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation ; J. Am. Coll. Cardiol. 2009;54;1089-1095
- 10) Nick Freemantle. et al. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation Europace 2011; 13; 329-345.
- 11) Jean-Yves Le Heuzey et al. A Short-Term, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dronedarone versus Amiodarone in Patients with Persistent Atrial Fibrillation: The DIONYSOS Study. J Cardiovasc Electrophysiol. 2010 Apr 6.

- 12) Stefan H. et al. Effect of Dronedaron on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation: N Engl J Med 2009;360:668-78.
- 13) 대심장 제 2012-335호, [REDACTED]
- 14) 대심장 제 2012-374호, [REDACTED]
- 15) 약제의 연간 청구량(2011년, EDI 심사청구 기준, DDD보정)으로 가중을 주어 산출한 가중일일투약 비용.
- 16) [REDACTED]
- 17) EDI 청구 환자수 : I480(심방세동)으로 'amiodarone', 'sotalol', 'flecainide', 'propafenone' 성분이 포함된 약제를 청구한 환자수(2011년) 중 발작성 또는 지속성 심방세동 환자

※ [REDACTED]

- 18) 제약사제출 예상사용량(정)

	1차년도	2차년도	3차년도
400mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

- 19) 절대재정소요금액 = 제약사제출 예상사용량 x 신청약가
- 20) 직전년도 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 후 청구비중과 동일하다고 가정함
- 21) 재정증감액 = 제약사 제시 년도별 예상사용량 × {신청품의 신청가([REDACTED]원) - 대체약제의 가중평균가([REDACTED]원)}
- 22) [REDACTED]
- 23) [REDACTED]