약제 급여 평가 위원회 평가 결과

Dronedarone 400mg

(멀택정, 사노피아벤티스코리아(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 정 중 dronedarone 400mg

☐ **효능 효과 :**

- 동율동(sinus rhythm)이거나 율동 전환할 예정인 다음 환자에서의 심혈관성 입원에 대한 위험성 감소
  - 발작성 또는 지속성 심방세동 또는 심방조동이 있는 환자
  - 최근 심방세동 또는 심방조동에 대한 병력이 있으며, 심혈관계 위험인자(예 : 70세 이상, 고혈압, 당뇨병, 뇌졸중 병력, 좌심방 직경 ≧ 50 cm 또는 좌심실 박출계수 < 40%)가 동반된 환자

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의 및 보고일**

2010년 제14차 약제급여평가위원회 : 2010년 12월 23일

- 중앙심사평가조정위원회 : 2010년 08월 06일

※ 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

□ 최종결과

○ 비급여

※ 2010년 제14차 약제급여평가위원회평가결과: 비급여

○ 신청품은 “동율동(sinus rhythm)이거나 율동 전환할 예정인 다음 환자에서의 심혈관성 입원에 대한 위험성 감소 - 발작성 또는 지속성 심방세동 또는 심방조동이 있는 환자, - 최근 심방세동 또는 심방조동에 대한 병력이 있으며, 심혈관계 위험인자(예 : 70세 이상, 고혈압, 당뇨병, 뇌졸중 병력, 좌심방 직경 ≥ 50 cm 또는 좌심실 박출계수 < 40%)가 동반된 환자”에 허가받은 약제로 위약대비 심혈관계 질환으로 인한 입원의 개선이 인정되나 대체약제 대비 고가로서 비용 효과성이 불분명하므로 비급여함.

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액([redacted]원/정)이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “동율동(sinus rhythm)이거나 율동 전환할 예정인 다음 환자에서의 심혈관성 입원에 대한 위험성 감소
  - 발작성 또는 지속성 심방세동 또는 심방조동이 있는 환자,
  - 최근 심방세동 또는 심방조동에 대한 병력이 있으며, 심혈관계 위험인자(예 : 70세 이상, 고혈압, 당뇨병, 뇌졸중 병력, 좌심방 직경 ≥ 50 cm 또는 좌심실 박출계수 < 40%)가 동반된 환자”에 허가받은 약제로,

  대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 기등재되어 있는 항부정맥제로서 Amiodarone, Flecainide, Propafenone, Sotalol 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 non-iodinated amiodarone analogue로 정확한 기전은 알려져 있지 않으나[1], 심방 세동 환자에서의 치료 알고리즘에서 심질환이 없거나 최소한의 심질환 환자, 고혈압 환자, 관상동맥 질환 환자, NYHA class I/II의 심부전 환자들에서 장기 리듬조절에 선택약제로 권고됨[2]

- 지속성 심방세동 환자(n=504)를 대상으로 amiodarone 대조, 이중맹검, 무작위배정, 투약

기간 7개월, follow up 12개월의 임상시험을 수행한 결과, 복합 일차 결과 변수(첫 번째 심방세동 재발까지의 시간 또는 불내약성이나 효과 부족으로 인한 시험 중단까지의 시간)의 누적 발생률은 12개월 시점에서 dronedarone군에서 75.1%, amiodarone군에서 58.8%로 dronedarone이 열등함.(HR 1.59; 95% CI 1.28-1.98; P<0.0001).[3)]

- 주요 안전성 변수 (MSE)[4)]는, 12개월 시점에서 dronedarone군에서 39.3%, amiodarone군에서 44.5%가 발생하였음(HR 0.8; 95% CI 0.60-1.07; P=0.129). 위장관계 이상반응을 제외하고 미리 정의된 임상적으로 좀 더 심각한 이상반응만 고려할 경우 dronedarone군에서 39%의 상대 위험도 감소(HR 0.61; 95% CI 0.44-0.84; p=0.002)
- dronedarone군에서의 MSE의 감소는 주로 갑상선, 신경, 피부 및 눈의 이상반응 발생률 감소에 기인함.

- 발작성 또는 지속성 심방세동 또는 심방조동 환자(n=4,628)를 대상으로 위약대조, 무작위배정, 이중맹검, mean duration of follow up 기간 21±5개월, 3상 임상시험을 수행한 결과, dronedarone군은 위약군 대비 일차 결과변수인 심혈관성 사건 또는 사망(death from any cause)으로 인한 입원 비율이 유의하게 감소함(31.9% vs 39.4%, HR 0.76; 95% CI, 0.69~0.84, p<0.001).[5)]
  - 이차 결과변수 중, 심혈관성 원인으로 인한 사망(death from cardiovascular causes)비율은 dronedarone군에서 유의하게 감소하였으나 (2.7% vs 3.9%, HR 0.71; 95% CI, 0.51~0.98, p=0.03), 어떤 원인에 따른 사망(death from any cause)비율은 dronedarone군과 위약군에서 유의한 차이를 보이지 않음(5.0% vs 6.0%, HR 0.84; 95% CI, 0.66~1.08, p=0.18).
  - dronedarone군에서 2,301명 중 696명 (30.2%)이 조기 투약 중지되고, 위약군 2,327명 중 716명 (30.8%)가 조기 투약 중지되었으며, 가장 흔한 약물-관련성 실험실적 이상반응인 서맥, QT간격 연장, 설사, 오심, 발진, 혈청 크레아틴 수치 증가는 dronedarone군에서 유의하게 더 많았으며, 폐 증상, 간질성 폐질환, 갑상선 기능 이상은 두 군에서 유사함.

○ 비용 효과성

- 신청품은 항부정맥제로, 동반된 심혈관 질환에 따라 항부정맥 약물 선택의 차이가 있으나[6)7)] 신청약제의 전반적인 사용 및 가이드라인과 허가사항을 고려시, Amiodarone, Flecainide, Propafenone, Sotalol을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품의 1일 투약비용은 [redacted]원으로, 대체약제 가중일일투약비용인 [redacted]원[8)]보다 고가임.
  - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 [redacted]원/정임.
- 신청품은 비교약제 대비 사망률 개선을 비교한 직접비교 임상시험자료는 검색되지 않았고, AF recurrence와 안전성을 비교한 직접비교임상시험에서 amiodarone과 비교 시 심

방세동 재발이 열등하나 이상반응 발생률 개선이 인정되므로 경제성평가대상에 해당하며, 경제성평가 검토결과 효과 자료원간의 이질성으로 인해 통합비교(MTC)결과에 불확실성이 존재하는 등 경제성이 불분명함.

○ 재정 영향

1) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[9]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, Amiodarone, Flecainide, Propafenone, Sotalol의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원 증가될 것으로 예상됨[10].

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[11]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원으로 예상되며, 대체로 인한 재정증분은 없는 것으로 검토됨.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일, 스위스에 등재되어있음.

- [redacted]

Reference

1) AHFS-DI 2009
2) The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) 2010 Guidelines for the management of patients with Atrial Fibrillation. European Heart J ournal Advanced published August 29,2010 . European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehq278
3) 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.
4) 갑상선, 간, 폐, 신경, 눈 또는 위장관계 이상반응의 첫 번째 발생 및 이상반응으로 인한 연구약 조기 종료로 구성됨
5) Stefan H. Hohnloser et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Feb 12;360(7):668-78. Erratum in: N Engl J Med. 2009 Jun 4;360(23):2487
6) The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) 2010 Guidelines for the management of patients with Atrial Fibrillation. European Heart Journal Advanced published August 29,2010. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehq278
7) Eric N. Prystowsky, Dronedarone and amiodarone-the safety versus efficacy debate, Nature reviews Cardiology, 2010, Jan, vol7,)www.nature.com/nrcardio

8) 약제의 연간 청구량 (2009년, EDI 심사청구 기준, DDD보정)으로 가중을 주어 산출한 가중일일투약비용.
9) 절대재정소요금액= 제약사 제시 예상사용량 × 신청약가
10) * 재정증분 = 신청품의 예상 투약일수a) * {신청품의 1일 소요비용-대체약제의 평균일일소요비용}
a) 신청품 1일 용법용량을 고려하여 제약사 제시 연간사용량을 신청품의 1일 투여갯수로 나눈값(2정/일)
11) 절대재정소요금액=제약사 제시 예상사용량 × 대체약제 가중평균가