

약제 요양 급여의 적정성 평가 결과

Oxycodone hydrochloride hydrate 10mg/ml

(옥시넵주사 10mg/ml, 한국먼디파마(유))

☐ 제형, 성분·함량 :

- 1ml/앰플 중 oxycodone hydrochloride hydrate 10mg
- 2ml/앰플 중 oxycodone hydrochloride hydrate 20mg

☐ 효능 효과 :

- 마약성 진통제의 사용을 필요로 하는 중등도 및 중증의 통증 조절

☐ 약제 급여 평가 위원회 심의 일

2012년 제11차 약제급여평가위원회: 2012년 9월 20일

- 중앙심사평가조정위원회 심의일: 2012년 7월 16일
- 암질환심의회위원회 심의일: 2012년 7월 11일

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

가. 평가 결과

□ 최종결과

- 제약사가 옥시넵주사 10mg/1ml ■■■■■ 원, 옥시넵주사 20mg/2ml: ■■■■■ 원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2012년 제11차 약제급여평가위원회평가결과: 비급여

- 신청품은 “마약성 진통제의 사용을 필요로 하는 중등도 및 중증의 통증 조절”에 허가받은 마약성 진통제로, PCA 관련 임상근거 문헌은 부족하나 진통제의 특성 등을 고려하여 임상적 유용성은 인정 가능함. 다만, 대체약제 간 효과의 차이가 있다고 보기 어려우나 투약비용이 대체약제 보다 고가로 비용효과적이지 않으므로 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액¹⁾ 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.
 - 옥시넵주 10mg/1ml: ■■■■■ 원
 - 옥시넵주 20mg/2ml: ■■■■■ 원

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “마약성 진통제의 사용을 필요로 하는 중등도 및 중증의 통증 조절”에 허가받은 약제로 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 심한 통증의 완화에 허가받은 마약성 진통제 morphine HCl, morphine sulfate, hydromorphone HCl 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- Oxycodone은 아편알카로이드의 반합성 유도체로 강력한 μ 작용제이며, 주사하였을 때 진통효과는 morphine과 같고 부작용은 morphine 보다 적음²⁾.
- 국내 가이드라인³⁾에 따른 성인의 암성 통증 조절을 위한 약물요법은 WHO 3단계 진통제 사다리에 따라 진통제를 선택 또는 추가하고, oxycodone 경구제는 WHO level III (강한 마약성 진통제)에 속함. 신청품은 oxycodone 속효성 주사제제로 서방형 제제로 인해 조절되지 않는 통증이나 돌발성 통증(breakthrough pain)에 같은 성분의 속효성 제제를 사용하도록 권고되고 있음⁴⁾.
- 복강경 자궁적출술을 시행하는 18~70세의 환자(N=91)⁵⁾를 대상으로 한 무작위, 이중맹검 임상시험⁶⁾에서 수술 후 0~24시간까지 oxycodone 또는 morphine을 PCA를 이용해

정맥투여 한 결과, 1차 효과변수인 약물의 투여량은 oxycodone 군($13.3 \pm 10.4\text{mg}$)이 morphine 군($22.0 \pm 13.1\text{mg}$)에 비해 유의하게 낮았으며($p=0.001$), 부작용 평가 중 진정(sedation)은 oxycodone 군에서 유의하게 낮았고($p=0.006$), 오심, 구토 등의 부작용은 두 군간 차이가 없었음.

- 유방재건술 또는 척추수술을 시행한 환자($N=49$)를 대상으로 한 무작위 배정 임상시험⁷⁾에서 수술 후 oxycodone 또는 morphine을 PCA를 통해 투여하였고, 수술 후 3, 9, 24시간 시점에서 진통 효과를 평가한 결과 VAS 점수는 두 군간 유사하였으며, 오심, 진정, 뇨저류 등 부작용 발생율도 유사하였음.
- 수술로 인한 통증을 겪고 있거나 수술 후 통증이 예상되어 1~3일간 IV PCA로 인한 통증 조절이 필요한 환자($N=$)를 대상으로 한 무작위 배정, 이중맹검 임상시험⁸⁾에서 일차 효과변수인 ()⁹⁾는 oxycodone 군 (), morphine 군 ()로 (treatment difference (), 95% CI (), ()), 가장 흔한 부작용은 morphine 군에서 () (oxycodone 군 % vs morphine 군 %, $p=$), 그 외의 부작용 ().
 - 각 약제의 평균 투여량은 oxycodone ()mg, morphine ()mg이고 (). 두 약제의 용량비는 oxycodone : morphine = : 임.
- 전이암 환자로 약한 마약성 진통제에서 morphine으로의 약제 전환이 필요한 환자($N=19$)를 대상으로 무작위, 이중맹검, 교차시험¹⁰⁾¹¹⁾에서 morphine과 oxycodone의 평균 VAS 점수¹²⁾는 두 약제 모두 시험 전 7.6에서 IV-PCA 후 1.1로 감소되었으며 경구 투여 단계에서도 점수는 유지되었음.
 - Oxycodone의 정맥 투여량은 morphine에 비해 약 30%정도 많았음($p<0.01$). 두 약제의 주된 부작용은 진정이었고, morphine 경구투여의 경우 오심을 겪은 환자(12명)가 많았으며¹³⁾, 환자는 morphine 군에서만 나타났음. 과다발한은 oxycodone 군에서 조금 더 잦았음.
- 신청품은 속효성 용량적정 시 또는 지속형 제제의 안정적인 용량 투여 시 발생하는 돌발성 통증치료에 유용하다는 학회 의견이 있음¹⁴⁾.

○ 비용 효과성

- 허가사항과 급여기준을 고려하여 심한 통증의 완화에 허가받은 마약성 진통제인 morphine HCl 주사제, morphine sulfate 주사제, hydromorphone HCl 주사제와 PCA로 투여 시 요양급여 인정 약제인 fentanyl citrate 주사제를 대체약제로 선정함.
- 신청품과 morphine의 동등진통 용량 비는 교과서, 임상진료지침, 임상논문, 학회, WHO DDD, 제외국 평가결과 등을 고려하여 1:1로 투약비용을 비교함¹⁵⁾.
- 신청품 10mg/1ml에 대한 동등진통 용량 기준 1회 투약비용은 ()원으로 대체약제 가

중 1회 투약비용 ■■■원 보다 고가임.

- 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 10mg/1ml ■■■원/앰플, 20mg/2ml ■■■원/앰플임¹⁶⁾.

○ 재정 영향¹⁷⁾

1) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수¹⁸⁾는 약 ■■■명이고, 제약사 제출 예상사용량¹⁹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁰⁾은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고, fentanyl citrate, morphine HCl, morphine sulfate, hydromorphone HCl 대체로 인한 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원 증가될 것으로 예상됨²¹⁾.
- 제약사는 10mg/1ml, 20mg/2ml의 시장점유율을 각각 ■■%, ■■%로 가정하였으나 함량별 사용량 변동 시 재정소요금액은 증가 또는 감소할 수 있음.

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상사용량²²⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고, 신청품의 도입 후 fentanyl citrate, morphine HCl, morphine sulfate, hydromorphone HCl 대체로 인한 재정소요금액은 없음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 독일, 영국, 일본에 등재되어 있음.
- 신청품 10mg/1ml/앰플의 신청가는 대체약제와의 상대비율 적용가격보다 고가에 해당함²³⁾.

Reference

- 1) 옥시념주 10mg/1ml를 기준으로 동등진통 용량 대비 대체약제 가중평균가를 산출하고, 20mg/2ml는 산정기준을 적용함.
- 2) Marx: Rosen's Emergency Medicine, 7th ed.
- 3) 암성통증관리지침 권고안, 4판 2010, 보건복지부
- 4) Adult cancer pain, version 1 2011, NCCN
- 5) 자궁경부를 제거하거나 제거하지 않는 복강경 자궁적출술 환자
- 6) Harald Lenz et al. A Comparison of Intravenous Oxycodone and Intravenous Morphine in Patient-Controlled Postoperative Analgesia After Laparoscopic Hysterectomy, Anesthesia and Analgesia (USA) / Vol. 109, No. 4, 2009
- 7) M. Silvasti et al. Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia, Acta Anaesthesiologica Scandinavica (USA) 1998

8) 미발간 문헌으로 제약사에서 제출하였으며 식약청 허가 신청 시 제출한 문헌이라고 함.

9)

10) 1차 실험에서 oxycodone 또는 morphine을 IV-PCA를 통해 48시간 동안 투여하고 그 뒤 48시간 동안 동일 약물을 경구 투여함. 2차 실험에서는 동일한 protocol로 다른 약제를 투여하여 실험을 수행함.

	시험기간(시간)	Group 1 (9명)		Group 2 (10명)	
		약제	투여경로(추정 생체이용률)	약제	투여경로(추정 생체이용률)
1차	48	oxycodone	IV-PCA	morphine	IV-PCA
	48		경구 (66%)		경구 (33%)
2차	48	morphine	IV-PCA	oxycodone	IV-PCA
	48		경구 (44%)		경구 (50%)

11) Eija Kalso et al. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain, Clinical Pharmacology & Therapeutics 1990;47 :639-46

12) VAS 점수(0~10): 통증이 전혀 없을 때(0) ~ 가장 심한 통증(10)

13) Morphine iv의 경우, oxycodone iv의 경우, oxycodone 경구 투여 모두 각각 7명

14) 대한암학회()

15) Morphine 10mg을 기준으로 oxycodone의 동등진통 용량을 표시하였음

	교과서		임상진료지침	임상논문		학회	WHO DDD	제외국 평가결과
	①	②		①	②			
Oxycodone	10mg	15mg	5mg	7mg	13mg	7mg	10mg	10mg
Morphine	10mg	10mg	10mg	10mg	10mg	10mg	10mg	10mg

교과서 ①: Marx: Rosen's Emergency Medicine, 7th ed.

교과서 ②: Bonica's management of pain, 4th ed

임상진료지침: NHS Scotland, Palliative Care Guidelines-Oxycodone, 2009

임상논문 ①: Harald Lenz et al, A Comparison of Intravenous Oxycodone and Intravenous Morphine in Patient-Controlled Postoperative Analgesia After Laparoscopic Hysterectomy, Anesthesia and Analgesia (USA) / Vol. 109, No. 4, 2009

임상논문 ②: Eija Kalso et al. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain, Clinical Pharmacology & Therapeutics 1990;47 :639-46

학회: 대한재활의학회(), 참고문헌 Davis MP et al, Normal-release and controlled-release oxycodone: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and controversy. Support Care Cancer 2003;11:84-92

WHO DDD: 비경구 투여 시 morphine과 oxycodone의 DDD는 모두 30mg임.

제외국 평가결과: SMC(Scottish Medicines Consortium, 2004.10) 평가 결과 신청품은 morphine 과 유사한 용량을 비경구로 투여했을 때 비슷한 진통효과를 나타냄.

16) 옥시넵주 10mg/1ml를 기준으로 동등진통 용량 대비 대체약제 가중평균가를 산출하고, 20mg/2ml 는 산정기준을 적용함.

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

18) EDI 청구자료 : 2011년, 통증자가조절법(PCA)을 이용하고 fentanyl citrate, morphine HCl, morphine sulfate, hydromorphone HCl을 사용한 환자수

19) 1차년도: 앰플 (1ml/앰플 앰플 + 2ml/앰플 앰플)

2차년도: 앰플 (1ml/앰플 앰플 + 2ml/앰플 앰플)

3차년도: 앰플 (1ml/앰플 앰플 + 2ml/앰플 앰플)

20) 절대재정소요금액=함량별 (제약사 제시 신청품의 예상 사용량 X 신청약가)의 합

21) 대체로 인한 재정소요금액 = 1ml/앰플의 제약사 제시 예상 사용량 X (1ml/앰플의 신청약가 - 대체약제 가중 투약비용)

다만, 2ml/앰플의 사용량에 따라 재정영향은 변동가능 함.

직전년도의 대체약제 간 청구비중이 신청품 등재전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.

22) 1차년도: ■ 앰플 (1ml/앰플 ■ 앰플 + 2ml/앰플 ■ 앰플)

2차년도: ■ 앰플 (1ml/앰플 ■ 앰플 + 2ml/앰플 ■ 앰플)

3차년도: ■ 앰플 (1ml/앰플 ■ 앰플 + 2ml/앰플 ■ 앰플)

23) 일본, 독일, 영국의 대체약제 약가를 참조하였고, 적용환율은 접수월 전월의 평균환율(최종고시 매매기준율)로 각각 ■, ■, ■임.