

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

dienogest 2mg (비잔정, 마이엘코리아(주))

- 제형, 성분·함량 :**
 - 1정 중, dienogest 2mg

- 효능 효과 :**
 - 자궁내막증

- 약제급여평가위원회 심의 일**
2012년 제2차 약제급여평가위원회 : 2012년 1월 19일
 - 중앙심사평가조정위원회: 2011년 11월 21일

※ 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 “자궁내막증”에 허가 받은 약제로 leuprolide acetate 대비 통증감소 효과가 비열등하였으며 대체약제와 비교 시 임상적 유용성 개선은 불분명하나, 신청품의 투약 비용이 대체약제보다 저렴하여 비용 효과적이므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

- 진료상 필수 여부
 - 신청품은 자궁내막증에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 leuprolide acetate, goserelin, triptorelin, MPA(medroxyprogesterone), norethisterone, dydrogesterone, danazol 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.
- 임상적 유용성
 - 신청품은 프로게스틴 계열 약물로 “자궁내막증”에 허가받은 약제임.
 - 신청품은 임상진료지침¹⁾에 경구피임약, 프로게스틴(MPA 등), GnRH-a, danazol, gestrinone과 함께 1차 치료 약제로 권고되고 있음. 또한 자궁내막증 약제의 경우 각 약제의 특성에 따라 부작용 양상이 달라 약물들 고유의 제한점이 있어 환자의 상태에 따라 약물의 선택이 이루어져야 함²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾.
 - 2개월 이내에 복강경을 통해 조직학적으로 확진된 18세에서 45세 자궁내막증 환자(n=198)를 대상으로 위약대조, 이중맹검 임상시험을 수행한 결과, 1차 평가변수인 12주째 EAPP⁶⁾(VAS로 측정)는 신청품군이 위약군에 비해 유의하게 감소하였음(VAS 감소: 신청품군 27.4mm, 위약군 15.1mm, FAS, p=0.00165). 또한, 보조적 진통제 섭취의 횟수 변화는 두 군간 유의한 차이가 없었음(군간 차이: 0.74 tablets/28일; 95% CI=-1.412~2.895, p=N/S)⁷⁾.
 - 18세에서 45세 사이의 조직학적으로 확진된 자궁내막증 환자(n=269)를 대상으로 leuprolide acetate(LA)대조, open label 임상시험을 수행한 결과, 신청품(dienogest)의 24주째 VAS변화는 47.5±28.8mm, LA군은 46.0±24.8mm가 변화하여 신청품군이 LA군과 비교해 비열등⁸⁾하였음(95% CI=-9.26~6.25, p<0.0001)⁹⁾
 - 선행된 12주간의 무작위 이중맹검 위약대조 연구를 마친 환자를 대상으로 53주간 extension study를 실시한 결과 VAS score은 baseline 34.08mm(±21.60)에서 11.52mm(±11.26)로 감소함. 또한 전체 시험기간인 65주(선행된 12주간의 임상시험과 53주

간의 extension study)를 마친 후 총 43.2mm(±21.7)가 유의하게 감소하였음(p<0.001)¹⁰⁾.

- 학회의견¹¹⁾에 의하면 신청품은 기존의 프로게스틴과는 달리 자궁내막증 병변의 유의한 감소 효과가 보고되었음. 또한, 효과는 현재 가장 많이 사용되고 있는 GnRH-a와 동일하고, 저에스트로겐 및 안드로겐 효과로 인한 부작용이 적어 장기 투여가 가능한 약제임.

○ 비용 효과성

- 신청품은 “자궁내막증”에 허가받은 약제로 교과서¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾ 및 임상진료지침¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾에서 자궁내막증의 1차 치료제로 언급하고 있는 “leuprolide acetate, goserelin, triptorelin, medroxyprogesterone, norethisterone, dydrogesterone, danazol”과 대체가능함.
- 신청품은 leuprolide acetate와의 직접비교 임상시험 결과 효과 면에서 비열등하고, 병변 감소 효과가 인정된 약제이기는 하나, 약제 간 투약 기간이 상이하고, 계열 특성에 따라 부작용 양상이 달라 약물들 고유의 제한점이 있어 환자의 상태에 따라 약물의 선택이 이루어져야 하는 점 등을 고려 시 임상적 유용성 개선이 불분명함.
- 신청품의 치료기간 당 투약비용은 ■■■■■이며 대체약제의 가중 평균 투약비용은 ■■■■■임¹⁸⁾.

○ 재정 영향

- 신청약가 기준
 - 해당 적응증의 대상 환자수¹⁹⁾는 ■■■■■명이고, 제약사 제출 예상 사용량²⁰⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차 년도에 약 ■■■■■원, 3차 년도에 약 ■■■■■원이 되고 leuprolide acetate, goserelin, triptorelin, medroxyprogesterone, norethisterone, dydrogesterone, danazol의 대체로 재정소요금액은 1차 년도에 ■■■■■, 3차 년도에 약 ■■■■■원 절감될 것으로 예상됨²¹⁾.
 - 다만, 대체약제인 GnRH-a 약제의 경우 부작용 문제로 6개월 이하로 투여 하도록 되어있고 신청품의 경우, 투여 기간이 명시 되어 있지 않은 점 등을 고려 시 재정 영향은 변동될 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 독일, 스위스에 등재되어 있음.

Reference

- 1) Guidelines for Management of Endometriosis(대한산부인과학회, 2011)
- 2) 부인과학 제 4판, 2007

- 3) Katz: Comprehensive Gynecology 5th edition, 2007
- 4) Guidelines for Management of Endometriosis(대한산부인과학회, 2011)
- 5) ESHRE Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis(European Society of Human Reproductive and Embryology)
- 6) EAPP: Endometriosis Associated Pelvic Pain
- 7) T. Strowitzki et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;151(2): 193-8
- 8) non-inferiority margin: 15mm
- 9) T. Strowitzki et al. Hum Reprod. 2010;25(3): 633-41
- 10) Felice Petraglia et al. Arch Gynecol Obstet. 2011 Jun 17 [Epub ahead of print]
- 11) 대한산부인과학회()
- 12) 부인과학 제 4판, 2007
- 13) Pharmacotherapy-A Pathophysiologic Approach, 8th edition, 2011
- 14) Katz: Comprehensive Gynecology 5th edition, 2007
- 15) Treatment of pelvic pain associated with endometriosis(The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2008)
- 16) Guidelines for Management of Endometriosis(대한산부인과학회, 2011)
- 17) ESHRE Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis(European Society of Human Reproductive and Embryology)
- 18) 해당 약제별 최대 투약 기간을 고려하여 투약비용 비교 시, .
 - 신청품의 투약비용은 , 대체약제의 가중 평균 투약비용은 원임.

다만, 학회 의견 등에 따르면 자궁내막증은 재발률이 높은 질환으로 GnRH-a의 경우 6개월 투여 이후에는 경구피임제, 미레나 자궁 내 장치 등으로 관리할 수 있다는 의견을 고려 시 대체 약제의 비용이 더 커질 수 있음.
- 19) 상병으로 청구한 환자 수를 가중평균 이동하여 산출함
- 20) 제약사 제시 예상 사용량(1차년도 정, 2차년도 정, 3차년도 정)
- 21) 재정증분 = 신청품의 예상 사용량 * (신청품의 소요비용-대체약제의 가중평균 소요비용)