

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

tapentadol HCl (as tapentadol 50,100,150,200,250mg)
(뉴신타서 방정 50,100,150,200,250밀리그램, (주)한국얀센)

제형, 성분·함량 :

- 1정 중 tapentadol HCl (as tapentadol 50,100,150,200,250mg)

효능 효과 :

- 장시간 지속적인 마약성 진통제 치료를 필요로 하는 중증 만성 통증의 완화

약제급여평가위원회 심의일

2015년 제8차 약제급여평가위원회 : 2015년 7월 9일

2016년 제1차 약제급여평가위원회 : 2016년 1월 12일(재평가)

- 급여기준자문위원회 심의일 : 2014년 11월 27일¹⁾

- 암질환심의위원회 심의일 : 2014년 12월 3일²⁾

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

가. 평가 결과

□ 1차 심의결과(2015년 제8차 약제급여평가위원회)

○ 비급여

- 신청품은 “장시간 지속적인 마약성 진통제 치료를 필요로 하는 중증 만성 통증의 완화”에 허가받은 약제로, oxycodone 등 대비 통증감소 효과에서 비열등하였으나, 대체 약제 대비 투약비용이 고가로 이에 상응하는 비용 효과성이 불분명하므로 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.
- 아울러, 약가협상생략기준금액 이하를 수용할 경우 상한금액 협상 절차를 생략함.

□ 최종결과(2016년 제1차 약제급여평가위원회)

○ 제약사가 ■■■■■ 원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2016년 제1차 약제급여평가위원회 평가 결과: 기심의 결과유지(비급여)

- 신청품은 “장시간 지속적인 마약성 진통제 치료를 필요로 하는 중증 만성 통증의 완화”에 허가받은 약제로, oxycodone 등 대비 통증감소 효과는 비열등하였으나, 대체약제 대비 투약비용이 고가로 비용 효과적이지 않으므로 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.
- 아울러, 약가협상생략기준금액 이하를 수용할 경우 상한금액 협상 절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “장시간 지속적인 마약성 진통제 치료를 필요로 하는 중증 만성 통증의 완화”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 서방형 마약성 진통제가 다수 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 뮤-오피오이드 수용체 작용(μ-opioid receptor agonist)과 동시에 노르에피네프린 재흡수(norepinephrine reuptake inhibitor)를 억제하여 중증 만성 통증의 완화에 사용되는 마약성 진통제임³⁾
- 신청품은 교과서 및 임상진료지침에서 만성 통증의 완화에 사용하도록 추천되고 있음⁴⁾⁵⁾⁶⁾
- 성인 만성 중증(severe)⁷⁾ 통증 환자에게 강력한 마약성 진통제(strong opioids)를 투여한 무작위배정 연구들의 체계적 문헌고찰⁸⁾에서 신청품 관련 연구⁹⁾는 8개 문헌(oxycodone 및 위약 대조 연구)이 포함되었으며, 일차 유효성 지표 중 하나인 통증

강도의 개선 측면에서 tapentadol은 oxycodone 대비 유의한 개선을 입증¹⁰⁾하였고 (mean difference -2.64, 95% CI -4.84, -0.44), 심각한 부작용 발생률은 유의한 차이가 없었으며 위장관계 이상반응(구역, 구토, 변비)은 유의하게 낮았음.

- 약성 종양으로 인한 중등도-중증 통증¹¹⁾ 일본 및 한국인 환자(n=374)를 대상으로 이중맹검, 무작위 배정 3상 임상연구¹²⁾ 결과, tapentadol ER(25-200mg bid)은 oxycodone CR(5-40mg bid) 대비 일차 유효성 지표인 베이스라인 대비 마지막 3일 동안의 평균 통증 강도 변화에 있어 비열등성을 입증하였음(LSMD -0.06[95% CI -0.506, 0.383]).
 - 가장 흔한 이상반응은 위장관계 부작용으로, tapentadol ER군 55.4%, oxycodone CR군 67.4%였음.
- 약성 종양으로 인한 중등도-중증 통증¹³⁾ 환자(n=505)를 대상으로 이중맹검, 무작위 배정 3상 임상연구¹⁴⁾ 결과, 일차 유효성 지표인 유지 기간(maintenance period)동안 반응자¹⁵⁾의 비율은 tapentadol PR(100-250mg bid)군 61.9%(65/105), morphine sulfate CR(40-100mg bid)군 68.8%(75/109), 위약군 49.5%(55/111)였음¹⁶⁾.
 - 적정 기간(titration period) 종료 시점에서 tapentadol PR군은 morphine CR군 대비 반응자 비율 차이값의 95% 신뢰구간 하한선이 -15.5%로 나타나 비열등성을 입증하였음.
 - 응급 약물(rescue medication)로서 morphine sulfate IR 10mg을 용량 제한 없이 투여 가능하도록 하였으며, 적정 기간 및 유지 기간 모두에서 tapentadol PR군은 morphine CR군 대비 응급 약물을 더 많이 투여하였음.
- 만성 하부요통 환자(n=981)를 대상으로 이중맹검, 무작위 배정 3상 임상연구¹⁷⁾ 결과, tapentadol ER(100-250mg bid) 및 oxycodone CR(20-50mg bid)군은 위약 대비 일차 유효성 지표인 평균 통증 강도 변화에서 유의한 개선을 입증하였음(중증¹⁸⁾ 통증 환자 기준, 위약 대비 tapentadol ER LSMD -0.8[95% CI -1.23,-0.41;p<0.001], oxycodone CR LSMD -0.8[95% CI -1.21, -0.40;p<0.001]).
 - 유지기간 12주 동안 반응자의 비율은 위약 대비 tapentadol ER군에서 유의한 차이를 입증하였으나(p=0.004), oxycodone CR군은 유의성을 보이지 못하였음(p=0.090).
 - 가장 흔한 이상 반응은 구역, 구토, 변비, 두통 등이었으며, 변비, 구역·구토 발생의 odd비는 신청품군이 oxycodone CR군 보다 유의하게 낮았고, 이상 반응으로 인해 투약을 중단한 환자의 비율은 tapentadol ER군 16.7%, oxycodone CR군 31.7%, 위약군 4.4%였음.
- 만성 무릎 골관절염 환자(n=1,030)를 대상으로 이중맹검, 무작위 배정 3상 임상연구¹⁹⁾ 결과, 일차 유효성 지표인 평균 통증 강도 변화에서 tapentadol ER(100-250mg bid)군은 위약 대비 유의한 개선을 입증하였으나(LSMD -0.7[95% CI -1.04, -0.33]) oxycodone CR(20-50mg bid)군은 위약 대비 유의한 차이가 없었음(LSMD -0.3[95% CI -0.68, 0.02]).

- 주로 발생한 이상 반응은 구역, 구토, 변비, 어지러움 등이며 tapentadol ER군의 이상 반응 발생률은 75.9%로 위약(61.1%)보다 높았지만 oxycodone CR(87.4%)보다는 낮았고, 구역·구토의 발생률은 tapentadol ER군이 oxycodone CR군보다 유의하게 낮았으며, 이상 반응으로 인해 시험을 중단한 환자 비율은 tapentadol ER군 19.2%, oxycodone CR군 42.7%, 위약군 6.5%였음.
- 만성 골관절염 또는 하부요통 환자(n=2,974)를 대상으로 한 3개 임상 연구의 통합 분석²⁰⁾ 결과, tapentadol PR(100-250mg bid)군 및 oxycodone CR(20-50mg bid)군 모두 위약 대비 일차 유효성 지표인 평균 통증 강도 변화에서 유의한 개선을 입증하였음 (위약 대비 tapentadol PR LSMD -0.6[95% CI -0.80, -0.39; p<0.001], oxycodone CR LSMD -0.3[95% CI -0.53, -0.12; p=0.002]). 통증감소 관련 두가지 일차변수에서 tapentadol PR은 oxycodone CR 대비 비열등하였음
 - 가장 흔한 이상 반응은 구역, 구토, 어지럼증, 변비, 두통 등이었으며, tapentadol PR은 oxycodone CR 대비 위장관계 이상반응 발생률에서 유의한 개선을 보였고 (42.8% vs 65.6%), 신경계 이상반응은 낮게 나타남(40.2% vs 46.3%)
- 무릎 또는 둔부 골관절염으로 인한 만성 통증 또는 만성 하부요통 환자를 대상으로 한 장기간(1년) 안전성 연구²¹⁾ 결과 tapentadol ER군의 85.7%, oxycodone CR군의 90.6%가 1회 이상의 이상 반응을 경험하였으며, 이상 반응으로 인해 투약을 중단한 환자의 비율은 tapentadol ER군 22.1%, oxycodone CR군 36.8%로 tapentadol ER군이 더 낮게 나타났음.
- 신경병성 통증 요인을 동반한 하부요통 환자(n=258명)를 대상으로 한 이중맹검, 무작위 배정, 3b/4상 임상연구²²⁾ 결과, tapentadol PR(50~250mg bid)군은 oxycodone/naloxone(10/5mg~40/20mg) +oxycodone PR 10mg bid군 대비 일차유효성 지표인 베이스라인 대비 마지막 평가시의 3일 동안의 통증 강도 변화에 있어서 비열등성을 입증하였음(97.5% RCI:[-1.820, -0.184]; P<0.001) (신뢰구간이 0을 포함하지 않아 우월성을 보였다고 언급됨)
 - 전반적인 위장관계 이상반응은 적정기간, 유지기간 모두 Tapentadol PR 군에서 수치적으로 더 낮게 발생하였고, 변비와 구토 발생은 tapentadol PR group에서 적정기간 및 전반적 치료기간 모두에서 유의하게 더 낮았으며 (P≤0.045), 치료관련 이상반응으로 인한 중단은 tapentadol PR에서 더 적었음(P<0.001).
- 당뇨병성 말초 신경병성 통증(diabetic peripheral neuropathy) 환자(n=395)를 대상으로 한 이중맹검, 무작위 배정, 3상 임상연구²³⁾ 결과, tapentadol ER(100-250mg bid)군은 위약 대비 일차 유효성 지표인 평균 통증 강도 변화에서 유의한 차이를 입증하였음(LSMD -1.3[95% CI -1.70, -0.92;p<0.001]).
 - 이중 맹검 기간동안 tapentadol ER군 70.9%, 위약군 51.8%에서 이상 반응이 나타났으며, 이상 반응으로 인해 시험을 중단한 환자의 비율은 tapentadol ER군 11.2%, 위약군 5.7%였음.

- 관련 학회에서는 신청품이 노르에피네프린의 재흡수를 억제하는 기전 상 마약성 진통제의 가장 흔한 부작용인 위장관계 이상반응 측면에서 장점을 기대할 수 있다는 의견을 제시함²⁴⁾.
- 제외국 평가(호주 PBAC)에서 신청품은 oxycodone 대비 위장관계 부작용이 감소할 수 있으나, 그 정도나 발생 기간에 대해 확인된 바가 없어 편익의 정도가 불확실하며, 위장관계 부작용의 발생률 차이로 인한 편익은 적다고 언급됨.²⁵⁾

○ 비용 효과성

- 중증 만성 통증의 완화에 허가받은 서방형 마약성 진통제로서 강한 마약성 진통제로 분류된 단일제제인 oxycodone HCl, morphine sulfate, hydromorphone HCl을 신청품의 대체약제로 선정함
- 신청품은 oxycodone 등 대비 효과(통증 감소)는 비열등하였으나, 신청품 함량별 금액 ■■■■ 원/50mg정, ■■■■ 원/100mg정, ■■■■ 원/150mg정, ■■■■ 원/200mg정, ■■■■ 원/250mg정은 대체약제가중평균가로 환산된 금액 대비 고가로 비용 효과적이지 않음.
 - 암성통증 소요비용: 신청품 ■■■■ 원/일, 대체약제 ■■■■ 원/일
 - 비암성통증 소요비용: 신청품 ■■■■ 원/일, 대체약제 ■■■■ 원/일
 - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 ■■■■ 원/50mg정, ■■■■ 원/100mg정, ■■■■ 원/150mg정, ■■■■ 원/200mg정, ■■■■ 원/250mg정임.
 - 신청품의 약가협상생략기준금액은 ■■■■ 원/50mg정, ■■■■ 원/100mg정, ■■■■ 원/150mg정, ■■■■ 원/200mg정, ■■■■ 원/250mg정임.²⁶⁾

○ 재정 영향²⁷⁾

1) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수는 ■■■■ 명²⁸⁾이고, 제약사 제출 예상사용량²⁹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액³⁰⁾은 1차년도에 약 ■■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■■ 원이 되며, 대체약제의 대체로 인한 재정영향³¹⁾은 1차년도에 약 ■■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■■ 원이 증가할 것으로 예상됨.

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상사용량³²⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■■ 원이 되고³³⁾, 신청품의 도입 후 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음.

※ 대상 환자수 및 치료 기간, 신청품의 점유율 등에 따라 재정영향은 달라질 수 있음

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 독일, 이태리, 스위스, 영국, 일본에 등재되어있음

Reference

- 1) 신청품은 재평가 신청된 품목으로 2014년 결정신청 당시 검토 결과임.
- 2) 신청품은 재평가 신청된 품목으로 2014년 결정신청 당시 검토 결과임.
- 3) NUCYNTA® FDA 허가사항 12.1 Mechanism of Action
- 4) Goodman & Gilman 12th (2011) Chapter 18. Opioids, Analgesia, and Pain management
- 5) Goldman's Cecil 24th (2012) Chapter 29. Pain
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 2.2014
- 7) 신청품인 뉴신타서방정은 '장시간 지속적인 마약성 진통제 치료를 필요로 하는 중증 만성 통증의 완화'에 식약처 허가를 득하였으므로, 체계적 문헌고찰 결과 중 중증 통증에 대한 부분만 발췌하여 요약함
- 8) Riemsma R et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr Med Res Opin* 2011;27(10):1907-30
- 9) 속효성 제제와 서방형 제제를 구분하지 않고 체계적 문헌고찰을 수행한 결과임
- 10) 임상시험에서 oxycodone군의 dose titration에서의 drop-out 비율이 높아 충분한 효과가 신청품에서 더 잘 나타날 수 있었음이 제한점으로 언급됨
- 11) 11-point NRS ≥ 4
- 12) Imanaka K et al. Efficacy and safety of oral tapentadol extended release in Japanese and Korean patients with moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Curr Med Res Opin* 2013;29(10):1399-1409
- 13) 11-point NRS ≥ 5
- 14) Kress HG et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain physician* 2014;17:329-343
- 15) A responder for this period was defined as a patient who completed ≥ 28 days of the maintenance period, had a mean pain intensity score < 5 during the maintenance period, and had a mean total daily dose of ≤ 20 mg/day of rescue medication during the maintenance period.
- 16) 한계점: 적정 기간(titration period) 후 tapentadol PR군 및 morphine CR군의 반응자(responder)만 사전검열(pre-selection)하여 유지 기간을 진행하였으므로, 유지 기간동안의 통계적 검정은 기술적 통계에만 국한되었음.
- 17) Buynak R et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(11):1787-1804
- 18) 신청품인 뉴신타서방정은 '장시간 지속적인 마약성 진통제 치료를 필요로 하는 중증 만성 통증의 완화'에 식약처 허가를 득하였으므로, 임상시험 결과 중 중증 통증에 대한 부분만 발췌하여 요약함
- 19) Afilalo M et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee. *Clin Drug Investig* 2010;30(8):489-505
- 20) Lange B et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Advances in Therapy* 2010;27(6):381-399
- 21) Wild JE et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Practice* 200;10(5):416-427
- 22) Baron et al. Effectiveness of Tapentadol Prolonged Release(PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR for the Management of Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component : A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3b/4 Study. *Pain Practice* 2015
- 23) Schwartz S et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current*

- 24) 대한마취통증의학회()
 25) PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Product: Tapentadol, tablet, 50mg, 100mg, 150mg, 200mg and 250mg (as hydrochloride) (sustained release), Palexia SR® November 2013

26) ()

- 27) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
 28) 건강보험 청구자료: 2012~2014년 서방형 마약성 진통제(oxycodone HCl, morphine sulfate, hydromorphone HCl)를 투여받은 환자수의 연평균성장률(CAGR)을 반영하여 당해연도를 기준으로 산출함. 암성통증 명, 비암성통증 명임.

* 산출조건: 상병코드()

29) 제약사제출 예상사용량

(단위: 정)	1차년도	2차년도	3차년도
50mg			
100mg			
150mg			
200mg			
250mg			

30) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 년도별 예상사용량(정) × 신청약가(원/50mg정, 원/100mg정, 원/150mg정, 원/200mg정, 원/250mg정)

31) 재정영향 = (신청약가 - 대체약제 가중평균가) × 제약사 제시 예상 사용량

32) 제약사제출 예상사용량

(단위: 정)	1차년도	2차년도	3차년도
50mg			
100mg			
150mg			
200mg			
250mg			

33) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 년도별 예상사용량(정) × 대체약제 가중평균가(원/50mg정, 원/100mg정, 원/150mg정, 원/200mg정, 원/250mg정)