

## 약제 요양급여의 적정성 평가 결과

tapentadol HCl (as tapentadol 50mg, 75mg, 100mg)  
58.24mg, 87.36mg, 116.48mg

(뉴신타아이알정 50밀리그램, 75밀리그램, 100밀리그램, (주)한국얀센)

**제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 tapentadol HCl (as tapentadol 50,75,100mg) 58.24mg, 87.36mg, 116.48mg

**효능 효과 :**

- 마약성 진통제 사용을 필요로 하는 중등증 내지 중증의 급성 통증의 완화

**약제급여평가위원회 심의일**

**2015년 제8차 약제급여평가위원회 : 2015년 7월 9일**

- 급여기준자문위원회 심의일 : 2014년 11월 27일
- 암질환심의위원회 심의일 : 2014년 12월 3일

※ 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

### 최종결과

- 제약사가 █원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2015년 제8차 약제급여평가위원회 평가결과 : 비급여

- 신청품은 “마약성 진통제 사용을 필요로 하는 중등증 내지 중증의 급성 통증의 완화”에 허가받은 약제로, oxycodone IR 대비 통증 감소 효과에서 비열등하였으나, 대체약제 대비 투약비용이 고가로 비용효과성이 입증되지 않았으므로 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 “마약성 진통제 사용을 필요로 하는 중등증 내지 중증의 급성 통증의 완화”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 속효성 마약성 진통제가 다수 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 뮤-오피오이드 수용체 작용( $\mu$ -opioid receptor agonist)과 동시에 노르에피네프린 재흡수(norepinephrine reuptake inhibitor)를 억제하여 중등증 내지 중증 급성 통증의 완화에 사용되는 마약성 진통제임<sup>1)</sup>
- 신청품은 교과서 및 임상진료지침에서 급성 통증의 완화에 사용하도록 추천되고 있음<sup>2)3)4)</sup>
- 말기 퇴행성 관절염으로 인해 관절 대체술이 예정되어 있는 환자(n=674)를 대상으로 이 중맹검, 무작위 배정 3상 임상연구<sup>5)</sup> 결과, 신청품의 두 가지 용량(tapentadol IR 50mg, 75mg)과 oxycodone 10mg은 일차 유효성 지표인 베이스라인 대비 5일차 통증 강도 변화(5-day SPID<sup>6)</sup>)에 있어 위약 대비 유의한 차이를 입증하였음( $p<0.001$ ).

- 사전 지정된 분석 결과, tapentadol IR 50mg 및 75mg과 oxycodone 10mg의 5-day SPID 차이값의 95% 신뢰구간 하한값은 각 -57과 -60으로, 비열등성 마진인 -12.07을 만족하여 비열등성을 입증하였으며, 위장관계 이상반응의 오즈비는 oxycodone 10mg 대비 tapentadol IR 50mg에서 구역, 구토 0.21(95% CI 0.128-0.339), 변비 0.13(95% CI 0.057-0.302)으로 나타났으며, tapentadol IR 75mg에서 구역, 구토 0.32(95% CI 0.204-0.501), 변비 0.20(95% CI 0.098-0.398)으로 유

의하게 낮았음.

- 건막류 절제술 후 통증이 있는 환자(n=603)를 대상으로 이중맹검, 무작위 배정 3상 임상연구<sup>8)</sup> 결과, 신청품의 세 가지 용량(tapentadol IR 50mg, 75mg, 100mg)과 oxycodone 15mg은 일차 유효성 지표인 베이스라인 대비 48시간째 통증 강도 변화(SPID48)에 있어 위약 대비 유의한 차이를 입증하였음(p<0.001).
  - 사전 지정된 분석 결과, tapentadol IR 75mg는 oxycodone 15mg 대비 구역, 구토 이상반응이 유의하게 낮았으나(p<0.001), SPID48는 95% 신뢰구간의 하한값이 -56으로 비열등성 마진인 -48을 만족하지 못함.
  - 사후 분석 결과 tapentadol IR 100mg은 oxycodone 15mg 대비 비열등성을 만족하였으며, 위장관계 이상반응(구역, 구토)은 유의하게 낮았음.
- 건막류 절제술 후 급성 통증 환자(n=901)를 대상으로 이중맹검, 무작위 배정 3상 임상연구<sup>9)</sup> 결과, 신청품의 두 가지 용량(tapentadol IR 50mg, 75mg)과 oxycodone 10mg은 일차 유효성 지표인 베이스라인 대비 48시간째 통증 강도 변화(SPID48)에 있어 위약 대비 유의한 차이를 입증하였음(p<0.001).
  - 사전 지정된 분석 결과, tapentadol IR 50mg 및 75mg과 oxycodone 10mg의 SPID48 차이값의 97.5% 신뢰구간 하한값은 각 -36.05와 -12.91로, 비열등성 마진인 -48<sup>10)</sup>을 만족하여 비열등성을 입증하였으며, 구역, 구토 이상반응은 oxycodone 10mg 대비 tapentadol IR 50mg군에서는 유의하게 낮았으나(p<0.001), tapentadol IR 75mg군에서는 유의한 차이가 없었음(p=0.057).
- 척수신경근통(radicular leg pain)과 관련된 급성 하부요통 환자(n=664)를 대상으로 이중맹검, 무작위 배정 3상 임상연구<sup>11)</sup> 결과, 신청품은 일차 유효성 지표인 베이스라인 대비 120시간째 통증 강도 변화(SPID120)에 있어 oxycodone IR 대비 95% 신뢰구간 상한값이 30.9로, 비열등성 마진인 120을 만족하였으므로 비열등성을 입증하였으며, 위장관계 이상반응(구토, 변비)은 oxycodone IR군에서 유의하게 더 많이 나타났음(구토 OR[95% CI] 1.74[1.17-2.57], 변비 3.43 [1.45-8.11]).
- 관련 학회에서는 신청품이 노르에피네프린의 재흡수를 억제하는 기전 상 마약성 진통제의 가장 흔한 부작용인 위장관계 이상반응 측면에서 장점을 기대할 수 있다는 의견을 제시함<sup>12)</sup>.
- 신청품의 제외국 평가결과는 없으나, 위장관계 부작용 감소와 관련 호주 PBAC에서 서방형제제 평가시 tapentadol이 oxycodone 대비 위장관계 부작용이 감소할 수 있으나, 그 정도나 발생 기간에 대해 확인된 바가 없어 편익의 정도가 불확실하며, 위장관계 부작용의 발생율 차이로 인한 편익은 적다고 언급됨<sup>13)</sup>.

## ○ 비용 효과성

- 신청품은 중등증 내지 중증의 급성 통증의 완화에 허가받은 약제로, 현재 해당 적용증

에 허가받은 단일제제 약제 중 교과서, 가이드라인 등을 고려 oxycodone HCl, morphine sulfate, hydromorphone HCl, tramadol HCl을 신청품의 대체약제로 선정함.

- 신청품은 oxycodone IR 대비 통증 감소에서 비열등을 입증하였으나, 신청품의 1일 소요비용은 대체약제의 1일 소요비용 대비 고가임<sup>14)</sup>.

- 암성통증 소요비용: 신청품 █원/일, 대체약제 █원/일
- 비암성통증 소요비용: 신청품 █원/일, 대체약제 █원/일
- 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 █원/50mg정, █원/75mg정, █원/100mg정임.
- 신청품의 약가협상생략기준금액은 █원/50mg정, █원/75mg정, █원/100mg정 임<sup>15)</sup>.

○ 재정 영향<sup>16)</sup>

1) 신청약가 기준

- 해당 약제의 대상 환자수는 █명이고<sup>17)</sup>, 제약사 제출 예상사용량<sup>18)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 1차년도에 약 █억원, 3차년도에 약 █억원이 되고<sup>19)</sup>, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 █억원, 3차년도에 약 █억원으로 증가될 것으로 예상됨<sup>20)</sup>.

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상사용량<sup>21)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 █억원, 3차년도에 약 █억원이 되고<sup>22)</sup>, 신청품의 도입 후 대체약제의 대체로 재정증분은 없음.

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

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 스위스, 영국에 등재되어 있음.

## Reference

- 1) NUCYNTA® FDA 허가사항 12.1 Mechanism of Action
- 2) Goodman & Gilman 12th (2011) Chapter 18. Opioids, Analgesia, and Pain management
- 3) Goldman's Cecil 24th (2012) Chapter 29. Pain
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 2.2014
- 5) Hartrick C et al. Efficacy and tolerability of tapentadol immediate release and oxycodone HCl immediate release in patients awaiting primary joint replacement surgery for end-stage joint disease: a 10-day, phase III, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clinical Therapeutics* 2009;31(2):260-71
- 6) SPID: Sum of Pain Intensity Difference  

Pain intensity difference(PID) was used to examine the change in pain intensity from baseline and was calculated as baseline pain intensity - current pain intensity, with the mean pain intensity from the 3 days of pain intensity measurements before randomization used as the baseline value. Sum of PD over the first 5 days(5-day SPID), the primary efficacy end point, was calculated as  $\sum \text{PID}_i$ (time elapsed since the previous observation), with the sum including all observations of PID collected from the evening of day 1 to the morning of day 6.
- 7) 10% of the total possible value
- 8) Daniels SE et al. A randomized, double-blind, phase III study comparing multiple doses of tapentadol IR, oxycodone IR, and placebo for postoperative(bunionectomy) pain. *Current Medical Research and Opinion* 2009;25(3):765-776
- 9) Daniels SE et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of the relative efficacy and tolerability of tapentadol IR and oxycodone IR for acute pain. *Current Medical Research and Opinion* 2009;25(6):1551-1561
- 10) 10% of the total possible value
- 11) Biondi D et al. Tapentadol immediate release versus oxycodone immediate release for treatment of acute low back pain. *Pain Physician* 2013;16:237-246
- 12) 대한마취통증의학회(■■■■■)
- 13) PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Product: Tapentadol, tablet, 50mg, 100mg, 150mg, 200mg and 250mg (as hydrochloride) (sustained release), Palexia SR® November 2013
- 14) ■■■■■  
■■■■■  
■■■■■
- 15) 기준계열 약제로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라 대체약제가중평균금액에 90%를 곱한 금액
- 16) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 17) ■■■■■  
■■■■■  
■■■■■
- 18) 제약사제출 예상사용량

(단위: 정)	1차년도	2차년도	3차년도
50mg	■■■■■	■■■■■	■■■■■
75mg	■■■■■	■■■■■	■■■■■
100mg	■■■■■	■■■■■	■■■■■

- 19) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 연도별 예상사용량(정) × 신청약가(■■■원/50mg 정, ■■■원/75mg 정, ■■■원/100mg 정)
- 20) 재정증감액 = (신청약가-대체약제의 가중평균가) × 제약사 제시 예상사용량
- 21) 제약사제출 예상사용량

(단위: 정)	1차년도	2차년도	3차년도
50mg	■■■■■	■■■■■	■■■■■
75mg	■■■■■	■■■■■	■■■■■
100mg	■■■■■	■■■■■	■■■■■

22) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 연도별 예상사용량(정) × 대체약제 가중평균가(■■■/50mg정, ■■■/75mg정, ■■■/100mg정)