

## 약제 요양급여의 적정성 평가 결과

doxepin hydrochloride (as doxepin 3, 6 mg) 3.39, 6.78 mg  
(사일레노정 3, 6밀리그램, CJ헬스케어주식회사)

**제형, 성분·함량 :**

- 1 정 중 doxepin hydrochloride (as doxepin 3, 6 mg) 3.39, 6.78 mg

**효능 효과 :**

- 수면유지가 어려운 불면증의 단기 치료

**약제급여평가위원회 심의일**

2014년 제9차 약제급여평가위원회 : 2014년 9월 4일

2015년 제7차 약제급여평가위원회 : 2015년 6월 4일 [재평가]

※ 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(2014년 제9차 약제급여평가위원회)

#### ○ 비급여

- 신청품은 “수면유지가 어려운 불면증의 단기치료”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 열등하다고 보기 어려우나, 투약비용이 고가로 비용효과성이 입증되지 않았으므로 비급여함
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(3mg: ■■■원/정, 6mg: ■■■원/정) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음

### □ 최종 결과(2015년 제7차 약제급여평가위원회)

- 신청품은 “수면유지가 어려운 불면증의 단기치료”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 열등하다고 보기 어려우나, 투약비용이 고가로 비용효과성이 입증되지 않았으므로 비급여함
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(6mg: ■■■원/정, 3mg: ■■■원/정) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.
- 아울러, 약가협상생략기준금액 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

## 나. 평가 내용

#### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “수면유지가 어려운 불면증의 단기치료”에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 사용가능한 zolpidem tartrate, zolpidem 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

#### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 삼환계 항우울제 doxepin의 저용량 제형으로, histamine-1 receptor에 선택적으로 작용함.
- 교과서 및 임상진료지침에서 주로 고용량 항우울제로서 benzodiazepine 계열 및 non-benzodiazepine 계열 약제에 실패한 경우 또는 우울증을 동반한 불면증에 효과가 있음이 언급되어 있으며<sup>1)2)3)4)</sup>, 신청품과 동일 용량인 저용량 doxepin에 대해서는 안전성 면에서 우수하고 수면 유지에 효과가 입증되어 FDA 허가를 받았음이 언급되어 있음<sup>5)6)7)8)9)</sup>.

- 불면증 치료에 가장 흔히 처방되는 약제는 benzodiazepine 계열과 non-benzodiazepine 계열이며<sup>10)</sup>, chloral hydrate, phenobarbital은 권고되지 않음<sup>11)12)</sup>. 최근 일부 가이드라인 및 교과서에서 zolpidem 등 non-benzodiazepine 계열 및 신청품이 우선적으로 권고됨<sup>13)14)</sup>.
- DSM-IV-TR 기준으로 일차성 불면증 진단을 받고 sleep maintenance difficulty가 보고된 18-64세 환자(n=223)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 위약대조(위약, doxepin 3mg, 6mg 1:1:1 배정), 평행군 임상시험<sup>15)</sup>을 수행한 결과, 1일차 밤의 수면개시 후 각성시간(WASO)<sup>16)</sup>이 doxepin 3mg군 및 6mg군에서 위약 대비 유의하게 개선되었고 (p<0.0001) 총 수면시간(TST)와 그로 인한 수면효율(SE) 역시 위약군 대비 3mg군, 6mg군 모두 1일차, 15일차 밤에 유의한 개선을 보임. 투여 중단 후 2일 동안 위약군의 1%, doxepin 3mg군의 1%, 6mg군의 4%에서 rebound insomnia가 나타났고, 투여중단 기간 동안의 이상반응은 낮게 보고됨
- DSM-IV-TR 기준으로 최소 3개월 이상 일차성 불면증 진단을 받은 18-64세 환자 (n=66)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 4-period (위약, doxepin 1mg, 3mg, 6mg) crossover 임상<sup>17)</sup>을 시행한 결과, 수면 중 각성시간(WTDS)이 doxepin 3mg, 6mg군에서 위약 대비 유의하게 감소하였고(p<0.0001) WASO, TST, SE는 모든 doxepin 군에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 증가함
- DSM-IV-TR 기준으로 일차성 불면증 진단을 받은 지 최소 3개월 이상 된 65세 이상의 환자(n=76)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 4-period(위약, doxepin 1mg, 3mg, 6mg) crossover 임상<sup>18)</sup>을 수행한 결과, 일차 평가지표인 수면 중 각성시간 (WTDS) 및 이차 평가지표인 수면개시 후 각성시간(WASO), 총 수면시간(TST), 수면 효율(SE)에 대해 모든 doxepin 군에서 위약 대비 유의한 개선을 보임(p<0.0001)
- DSM-IV-TR 기준으로 일차성 불면증 진단을 받은 지 최소 3개월 이상 된 65세 이상의 환자(n=240)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 위약대조(위약, doxepin 1mg, 3mg 1:1:1), 평행군 임상<sup>19)</sup>을 수행한 결과, 1일차 밤의 수면개시 후 각성시간(WASO)이 doxepin 3mg군(p<0.0053), 1mg군(p=0.0053) 모두 유의하게 개선되었고, 3mg군에서는 29일, 85일차 밤의 WASO에 있어서도 개선효과를 보임
- DSM-IV-TR 기준으로 일차성 불면증 진단을 받은 지 최소 3개월 이상 된 65세 이상의 환자(n=254)에게 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조(위약, doxepin 6mg 1:1), 평행군 임상<sup>20)</sup>을 수행한 결과, 위약군에 비해 doxepin 6mg군의 1주차 및 2-4주차 총 수면시간 (TST)가 유의하게 증가하였음(p<0.01)
- 관련 학회 및 전문가자문에 의하면, 신청품은 비항정신성의약품으로서 타 약제와 의존성, 내약성 등에 차이가 있고 노인에게 처방시 장점이 있을수 있으며<sup>21)22)23)24)</sup>, 임상적으로 불면증에 우선 처방되는 약은 zolpidem으로 불안이 높거나 효과가 없는 경우 flurazepam, triazolam 등이 사용되며 신청품은 고용량 doxepin의 안전성을 높인 저용량 제제로 불면증에 1차 치료제로 선택 가능함.<sup>25)</sup>

○ 비용 효과성

- 허가 및 임상진료지침, 학회 및 전문가자문 등을 고려하여 해당 적응증에 사용가능한 zolpidem tartrate, zolpidem 을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품의 1일 투약비용 ■■■원은 대체약제 가중투약비용인 ■■■원 대비 고가임
  - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용: ■■■원/6mg정, ■■■원/3mg정<sup>26)</sup>
  - 약가협상생략기준금액: ■■■원/6mg정, ■■■원/3mg정<sup>27)</sup>

○ 재정 영향<sup>28)</sup>

1) 신청약가 기준

- 신청품의 대상 환자수<sup>29)</sup>는 약 ■■■명이고, 제약사 제출 예상사용량<sup>30)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>31)</sup>은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고, zolpidem, zolpidem tartrate 의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원 ■■■ 것으로 예상됨<sup>32)</sup>

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상사용량<sup>33)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>34)</sup>은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고, zolpidem, zolpidem tartrate 의 대체로 재정증분은 없을 것으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수, 투여 일수 및 용량, 시장 점유율 등에 따라 재정소요금액은 변동될 수 있음

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국에 등재되어있음.

## Reference

- 1) Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults, American Academy of Sleep Medicine, 2008
- 2) Atlas of Sleep Medicine. 2010
- 3) Medical-Surgical Nursing, 9th ed. 2014
- 4) Clinical practice guidelines for the management of patients with insomnia in primary care.

- Madrid (Spain): Health Technology Assessment Unit, Laín Entralgo Agency, Ministry of Health, Social Services and Equality (Spain); 2009
- 5) Principles and Practice of Sleep Medicine, 5th ed. 2011
  - 6) The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology 4th. 2009
  - 7) Therapy in Sleep Medicine, 2012
  - 8) Ferri's Clinical Advisor, 2015
  - 9) Goldman's Cecil Medicine, 25th ed. 2016
  - 10) Harrison's principles of internal medicine 18e
  - 11) Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults, American Academy of Sleep Medicine 2008
  - 12) Clinical Practice Guidelines for the Management of patients with Insomnia in Primary Care - The Spanish NHS (2009)
  - 13) Therapy in Sleep Medicine, 2012
  - 14) Clinical guideline for the treatment of primary insomnia in middle-aged and older adults. University of Texas at Austin, School of Nursing; 2014 May.
  - 15) Krystal AD et al. Efficacy and safety of doxepin 3 and 6 mg in a 35-day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia. Sleep. 2011 Oct 1;34(10):1433-42
  - 16) wake time after sleep onset; sleep maintenance and duration
  - 17) Roth T et al. Efficacy and safety of doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in adults with primary insomnia. Sleep. 2007 Nov;30(11):1555-61
  - 18) Scharf M et al. Efficacy and safety of doxepin 1 mg, 3 mg, and 6 mg in elderly patients with primary insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. J Clin Psychiatry. 2008 Oct;69(10):1557-64
  - 19) Krystal AD et al. Efficacy and Safety of Doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week Sleep Laboratory and Outpatient Trial of Elderly Subjects with Chronic Primary Insomnia. Sleep. 2010 Nov;33(11):1553-61.
  - 20) Lankford A et al. Efficacy and safety of doxepin 6 mg in a four-week outpatient trial of elderly adults with chronic primary insomnia. Sleep Med. 2012 Feb;13(2):133-8.
  - 21) 대한수면학회( )
  - 22) 대한수면의학회( )
  - 23) 대한신경정신의학회( )
  - 24) 대한정신약물학회( )
  - 25) 신경정신과 전문위원 자문( )
  - 26) 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1. 평가기준 별첨1. 투약비용 산출 3. 대체약제 가중평균가 3.3 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용 환산: 신청품의 함량이 여럿인 경우, 상용량이 되는 신청함량의 단위 비용을 산출하고 이를 기준으로 나머지 함량의 단위 비용을 산정기준 나-2)에 따라 환산
  - 27) 기존계열 약제로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정기준 제7조제7항에 따라 대체약제가중평균금액에 90%를 곱한 금액
  - 28) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
  - 29) 2014년도 연간 대체약제 건강보험 청구환자수
  - 30) 제약사제출 3mg 예상사용량 (1차년도: 정, 2차년도 정, 3차년도 정)

6mg 예상사용량 (1차년도: ■■■■■ 정, 2차년도 ■■■■■ 정, 3차년도 ■■■■■ 정)

31) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상사용량 x 용량별 신청약가

32) 재정증분 = (신청품의 1일 투약비용 - 대체약제 1일 투약비용) x 제약사 제출 예상사용량

33) 제약사제출 3mg 예상사용량 (1차년도: ■■■■■ 정, 2차년도 ■■■■■ 정, 3차년도 ■■■■■ 정)  
6mg 예상사용량 (1차년도: ■■■■■ 정, 2차년도 ■■■■■ 정, 3차년도 ■■■■■ 정)

34) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상사용량 x 대체약제 가중평균가로 환산된 금액