

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

Duloxetine hydrochloride 30mg, 60mg (심발타캡슐 30mg,60mg, 한국릴리)

- 제형, 성분·함량 :**
 - 1캡슐 중 Duloxetine hydrochloride 30mg, 60mg
- 효능 효과 :**
 - 주요 우울장애의 치료
 - 범불안장애의 치료
 - 당뇨병성 말초 신경병증성 통증의 치료
- 약제 급여 평가 위원회 심의**
 - 2008년 제14차 약제급여평가위원회 : 2008년 10월 17일**
 - 2008년 제17차 약제급여평가위원회 : 2008년 12월 19일(재심의)**
 - 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2008년 10월 12일

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

가. 평가 결과

□ 1차 심의결과(2008년 14차 약제급여평가위원회)

○ 재심의

- 출간된 자료와 다른 결과를 보이는 제약사 내부자료 제출에 대한 운영절차 마련과 비교 대상과의 임상적 유용성 및 비용 효과성에 대한 추가 검토 후 재심의 하기로 함.

□ 2차 심의결과(2008년 제17차 약제급여평가위원회)

○ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “주요 우울장애, 당뇨병성 말초신경통증, 범불안장애”의 치료에 허가받은 약제로 비교대상 약제와 비열등성이 인정되며, 투약비용이 저가로 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “주요 우울장애의 치료, 범불안장애, 당뇨병성 말초신경병 통증의 치료”에 허가받은 약제로, 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 다수의 약제가 급여목록에 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려시, 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 serotonin과 norepinephrine 재흡수 억제제(SNRI)로 우울증에 매일 복용하는 약제로 venlafaxine 보다 상당히 강력하게 NE를 억제시킴으로 낮은 용량에서도 dual reuptake inhibition 을 할 수 있는 약물임¹⁾.

<주요우울장애>

- 제외국 임상진료지침에서는, 주요 우울증에 SSRI, venlafaxine, duloxetine, mirtazapine, bupropion을 1차 약제로서 권고하고 있으며²⁾ 한국형 우울장애 약물치료지침서에서는 SSRI 계열 약물들과 venlafaxine이 우울증상의 심각도와 상관없이 경도, 중등도, 중증 MDD 치료의 1차 약물로 약제에 대한 구분없이 처방되며 Mirtazapine (NaSSA계열)과 bupropion은 증상이 심한 경우 주로 사용되고 있음³⁾.
- 신청품은 SSRI계열 약물과 무작위대조 이중맹검 시험 검토 결과 임상적 유용성 면에서 비열등하였으나 오심으로 인한 탈락률에 유의한 차이를 나타냄⁴⁾⁵⁾⁶⁾.
- 신청품과 Venlafaxine과의 직접비교 임상시험⁷⁾에서는 주요 결과변수인 GBR 점수 비교시 두 약제간 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 유해반응 중 오심이 매우 빈

번하게 나타나고 이로 인한 탈락률이 비교 대상 약제에 비하여 유의하게 높았음.

- ■ 비교약제와의 ■ 비열등성 입증) 인정됨8).
- 항우울제 복용시 초기에 나타나는 오심은 저녁에 복용하거나 식사와 함께 복용시 감소함9)

<범불안장애>

- GAD의 장기치료에는 Benzodiazepin 계 약물보다 SSRIs, Venlafaxine, Duloxetine 를 범불안 장애에 효과적인 일차 치료제로 권고함10).
- GAD에서는 위약과 비교시 HAMA 총점 및 SDS global functioning score 평균 변화값 및 2차 변수에서 유의한 개선을 보였음11)12)13).

<당뇨병성 말초신경통증>

- 교과서 및 임상진료 지침에 따르면, 신경병증 증상에서 TCA, Gabapentin, Pregabalin, Venlafaxine, Duloxetine 등이 고려됨14)15)16).
- 당뇨병성 신경병증의 병인론적 치료제로 감마 리놀렌산, 알도스 환원효소 억제제, 알파 지방산(Thioctic Acid) 등이 있으며, 당뇨병성 신경병증 통증에 대한 치료제로 삼환계 항우울제, 항경련제(Gabapentin, Pregabalin), Duloxetine 등이 있음17).
- 3 편의 다기관, 무작위 이중맹검, 병행, 위약 대조군으로 12주간의 임상 시험 결과 위약군에 비해 Duloxetine 60mg, 120mg 치료군에서 likert scale를 사용하여 매주 baseline에서 종점까지 24시간 평균 통증 변화값에서 위약군과 비교시 유의한 감소를 보였고18), 두 군(60mg/d, 120mg/d) 간에는 유의한 차이를 보이지 않았음. 유해반응으로 인한 탈락률은 duloxetine 투약군에서 위약군과 비교시 유의하게 높았으며, 오심, 구토, 졸음 등이 빈번히 나타남.

○ 비용 효과성

- 해당 적응증의 대상 환자 비중이 유사하게 많고, MDD와 GAD 증상은 혼재되어 나타날 수 있으므로19) 이를 고려하여 MDD/GAD와 DPNP로 상병을 나누어 비교 약제를 평가함.
- 우울 증상을 가진 환자의 2/3는 현저한 불안증상을 가지며, 일부 환자에게서 불안 증상과 우울증상이 원인적으로 관련된 것으로 보임. 특히 혼합성 불안우울장애의 임상양상은 불안장애의 일부 증상과 우울장애의 일부 증상이 같이 나타남20)

<주요우울장애 및 범불안장애>

- 허가사항 및 교과서, 임상진료지침 등을 고려시, 주요우울장애와 범불안장애에 동시에 허가를 받은 SNRI 계열 약물인 Venlafaxine, Milnacipran을 대체 약제로 선정하고, 사용량을 고려하여 Venlafaxine을 신청품의 비교대상으로 선정함.
- SNRI 계열 약제는 당뇨병성 말초신경통증과 우울증과 관련된 만성 통증에

SSRI 계열 약제에 비해 우수하며, 우울증 치료 약물을 선택하는 기전으로 증상을 기준으로(symptom-based) 약물을 선택하는 방법이 있음²¹⁾.

- SNRI 계열 약물은 우울증과 연관된 신체적 증상 또는 통증을 동반한 환자에 게도 높은 치료 효과를 나타낼 것으로 예상되며, 현재 사용되고 있는 항우울제 중 심발타와 유사한 임상적 효과와 환자 프로필을 가지는 약제는 동일 작용 기전의 Venlafaxine에 해당함²²⁾.

- 주요 우울증에서 신청품의 직접비교 임상시험에 따라 비용최소화 분석으로 검토시 신청품의 일일투약비용은 ■■■원으로 비교대상 약제의 일일투약비용에(■■■원) 비해 저가로 비용효과적임.

<당뇨병성 말초신경통증>

- 허가사항, 약리기전 및 전문가 자문등을 고려하여, Gabapentin, Pregabalin을 대체 약제로 선정하고, 이들 대체가능 약제 중 사용량을 고려하여 Gabapentin을 신청품의 비교대상으로 선정함.
- 당뇨병성 말초신경통증에서 신청품과 비교대상 약제와의 간접비교시 효과면에서 유사하며²³⁾, 비용최소화 분석으로 검토시 신청품의 일일투약비용은 ■■■원으로 비교대상 약제의 일일투약비용에(■■■원) 비해 저가로 비용효과적임.

○ 재정 영향

<주요우울장애 및 범불안장애>

- 신청품 도입후 절대 소요금액은 MDD에서 1차년도 60mg 기준으로 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원에 해당되고, GAD에서 등재 후 1차년도에 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 됨.
- 주요우울장애와 범불안장애에서 대체로 인한 추가 재정소요금액은 없을 것으로 예상됨²⁴⁾.

<당뇨병성 말초신경통증>

- 신청품 도입후 1차년도 소요비용은 60mg 기준으로 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원에 해당되고, 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원 가량 재정이 절감되는 것으로 예상됨.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 독일, 스위스, 영국, 이탈리아에 등재되어 있음.

Reference

1) Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th Edition)

- 2) The Institute for Clinical Systems Improvement(Health Care Guideline: Major Depression in Adults in Primary Care, 10th Edition May 2007).
- 3) 한국형 우울장애 약물치료지침서(KMAP-DD 2006).
- 4) Lee P, et al. Once-daily duloxetine 60 mg in the treatment of major depressive disorder: Multicenter, double-blind, randomized, paroxetine-controlled, non-inferiority trial in China, Korea, Taiwan and Brazil. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2007;61(3):295-30.
- 5) Wade A, et al. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Current Medical Research and Opinion*. 2007;23(7):1605-15.
- 6) Detke MJ et al. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *Journal of Psychiatric Research*. 2002;36(6):383-90.
- 7) Papacostas GI et al. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? a meta-analysis of studies of newer agents. *Journal of Psychiatric Research*. 2007;62(11):1217-27.
- 8) [REDACTED]
- 9) [REDACTED]
- 10) Singapore Ministry of Health, National Medical Research Council. *Anxiety disorders*. Singapore: Singapore Ministry of Health; 2003-69.
- 11) Allgulander C, et al. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder: results of duloxetine treatment from a pooled analysis of three clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(6):1245-52.
- 12) Hartford J, et al. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(3):167-7.
- Moira R, et al. Efficacy and Safety of Duloxetine in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Flexible-Dose, Progressive-Titration, Placebo-Controlled Trial Depression and Anxiety. 2007;25(3):182-9.
- 13) Moira R, et al. Efficacy and Safety of Duloxetine in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Flexible-Dose, Progressive-Titration, Placebo-Controlled Trial Depression and Anxiety. 2007;25(3):182-9.
- 14) 대한당뇨병학회(대당학2008-218호, 2008.8.25)
- 15) NICE guideline 2007.
- 16) NGC guideline(Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI);Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;5:132(3):237-51)
- 17) 당뇨병성 신경병증 진료지침 2007(대한당뇨병학회)/ [REDACTED]
- 18) Backonja M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280(21):1831-6.
- 19) 최신정신의학 4th
- 20) 최신정신의학 4th
- 21) 3th, Stephen M. Stahl
- 22) 대한정신약물학회(대정약 제2008-40호, 2008. 8. 20.)
- 23) Backonja M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280(21):1831-6.
- 24) 대체약제의 가중평균가와 신청품의 가격이 [REDACTED]원으로 동일함.