

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

aripiprazole 0.3g(1.5ml/관), 0.4g(2ml/관)

(아빌리파이메인테나주사300,400밀리그램, 한국오츠카제약(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 프리필드시린지 중 aripiprazole 300mg, 400mg

☐ **효능 효과 :**

- 정신분열병(조현병)의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2016년 제6차 약제급여평가위원회 : 2016년 5월 4일

- 약제급여기준 소위원회 심의일 : 2016년 2월 23일

※ 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 “조현병(정신분열병)의 치료”에 허가받은 약제로 대체약제 간 효과의 차이가 있다고 보기 어렵고 투약비용이 저렴하여 비용 효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 제약사가 약가협상생략기준금액() 이하를 수용할 경우 상한금액 협상 절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “정신분열병(조현병)의 치료”에 허가 받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가 받은 대체 가능한 약제(paliperidone palmitate, risperidone 서방성 미립구)가 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 비정형 항정신병 약물인 aripiprazole의 장기지속형 주사제로 조현병(정신분열병) 환자 치료에 추천되고 있음¹⁾²⁾³⁾⁴⁾.
- aripiprazole은 D₂ 수용체 및 5-HT_{1A} 수용체의 partial antagonist, 5-HT_{2A}수용체의 antagonist로서 조현병의 양성증상과 음성증상, 인지증상 개선에 효과가 있음. 진정작용 및 체중증가, 혈중 prolactin 증가, 심장 독성이 거의 없어, 장기 사용시 부작용 측면에서 좋다고 언급되어 있음⁵⁾⁶⁾⁷⁾.
- 교과서⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾ 및 가이드라인¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾에 따르면, 장기지속형주사제는 약물 순응도를 증가시켜주며, 약물 순응도가 낮아 효과가 불충분하거나 재발이 우려되는 경우 어떤 단계에서든지 사용할 수 있음.
- 조현병 환자를 대상으로 AOM(aripiprazole once monthly)과 위약, OA(oral aripiprazole)의 효과와 안전성을 평가한 체계적 문헌고찰 및 메타분석(4개의 RCT, n=1860) 결과¹⁷⁾, PANSS¹⁸⁾ 총점 감소에서 AOM군은 위약군 대비 유의한 감소를 보였으나(SMD -0.65, 95%CI -0.90-0.41), OA군 대비 유의한 차이를 보이지 못함(SMD -0.08, 95%CI -0.31-0.14).
 - 모든 이유에 의한 중단은 AOM군이 위약군 (RR 0.54, 95%CI 0.41-0.71), OA군 (RR=0.78, 95%CI 0.64-0.95) 대비 모두 유의하게 낮았으나, EPS, weight gain, 부작용(정위불능, 불면증, 자살시도 등) 발생에 대해 AOM군은 OA군 대비 유의한 차이가 없었음.

- 조현병 환자(n=295)를 대상으로 AOM군(aripiprazole once monthly 400mg), PP군(paliperidone palmitate once-monthly)으로 1:1 무작위 배정, 다기관, open-label, rater-blinded, 비열등 임상시험을 28주간 수행한 결과¹⁹⁾, 기저상태 대비 치료 28주 시점에서의 QLS score 변화²⁰⁾에서 두 군간 치료 효과 차이는 4.67(95% CI 0.32-9.02)로, 비열등 한계점인 -5를 기준으로, 비열등성을 입증함²¹⁾.
- 급성 정신병적 에피소드를 보이는 조현병환자(n=340)을 대상으로 AOM군(aripiprazole once monthly 400mg), 위약군으로 1:1 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 위약대조 임상시험을 12주간 수행한 결과²²⁾, 기저상태 대비 10주 시점에서의 PANSS 총점 감소 효과는 AOM군 -23.7로 위약군 -9.7 대비 유의한 차이가 나타났음(treatment difference, -15.1[95%CI -19.4, -10.8], $p < 0.0001$).
- 만성적인 항정신병 약물치료가 필요한 조현병환자(n=403)를 대상으로, AOM군, 위약군으로 2:1 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 위약대조 임상시험을 52주간 수행한 결과²³⁾, 임박한 재발까지 걸리는 시간(time to impending relapse)은 AOM군이 위약군 대비 유의하게 지연되었음(hazard ratio 5.03, 95%CI 3.15-8.02).
- 아시아계 조현병 환자(n=502)를 대상으로 AOM군(aripiprazole once monthly 400mg), OA군(oral aripiprazole 6-24mg)으로 1:1 무작위배정, 다기관, 이중맹검, 비열등 임상시험을 52주간 수행한 결과²⁴⁾, 치료 26주차에 평가한 정신병적 증상이 악화되지 않은/재발하지 않은 비율에서 두 군간의 평균 변화량 차이는 0.3%(95%CI -3.9-4.5)로 비열등 한계점인 -15%를 기준으로 비열등성을 입증함.
- 조현병 환자(n=662)를 대상으로 AOM400군(aripiprazole once monthly 400mg), OA군(oral aripiprazole 10-30mg), AOM50군(aripiprazole once monthly 50mg²⁵⁾) 2:2:1 무작위배정, 다기관, 이중맹검, 활성 대조, 비열등 임상시험을 38주간 수행한 결과²⁶⁾, 치료 26주차에서 재발에 임박한 상태의 환자비율이 AOM400군 7.12%로, OA군 7.76% 대비 비열등함을 입증하였으며, AOM50군 21.80% 대비 우월함을 보임.
- 경구용 항정신병약물을 복용중인 조현병 환자(n=433)를 대상으로, 경구용 aripiprazole에 대해 내약성을 확인한 후, AOM(aripiprazole once monthly 400mg)으로 전환 투여하여 다기관, phase IIIb, open-label, mirror-image, naturalist study 임상시험을 7개월간 수행한 결과²⁷⁾, AOM 투여 후 입원률은 2.7%로 이전 경구용 약물 복용시 입원률 27.1% 대비 유의한 감소를 나타냄.
- 학회의견에 따르면²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾, 신청품은 조현병 환자에게서 약물 순응도를 높여주고, 재발 및 재입원률을 낮추는 치료 옵션이며, 대체 약제들과 비교하여 임상적 유용성에 있어 유사한 효과 및 안전성을 가지는 것으로 언급됨.

○ 비용 효과성

- 교과서 및 가이드라인, 학회의견 등을 고려하여 해당 적응증에 사용되는 paliperidone palmitate, risperidone extended release microspheres를 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제 대비 효과면에서 유사하고, 신청품의 1개월 투약비용은 ■■■■■원, 대체약제 1개월 투약비용은 ■■■■■원으로 비용효과적임.
- 신청품의 약가협상생략기준금액은 ■■■■■원/400mg, ■■■■■원/300mg임³¹⁾.

○ 재정 영향³²⁾

- 해당적응증의 대상 환자수는 약 ■■■■■명³³⁾명이고, 제약사제출 예상 사용량³⁴⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³⁵⁾은 1차년도 약 ■■■■■원, 3차년도 약 ■■■■■원이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정영향³⁶⁾은 1차년도에 약 ■■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■■원이 감소할 것으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수, 시장 점유율 등에 따라 재정소요금액은 변동될 수 있음

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가에 모두 등재되어 있음.

Reference

- 1) 한국형 정신분열병 약물치료 알고리즘 실무위원회(대한정신약물학회, 대한정신분열병학회, 대한우울·조울병학회) 한국형 정신분열병 약물치료 지침서 (2006)
- 2) Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management Clinical guideline Published: 12 February 2014 [CG178]
- 3) SIGN 131. Management of Schizophrenia A national Clinical Guideline (2013)
- 4) American Psychiatric Association Clinical Practice Guidelines Schizophrenia (2010)
- 5) 최신정신의학 Modern Psychiatry, 6판 (2015) > Chapter 10. 조현병, Chapter 35. 생물학적 치료
- 6) The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry, 6th (2014) > Chapter 27. Psychopharmacology
- 7) Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry, 2nd (2015) > Chapter 42. Antipsychotic Drugs
- 8) 최신정신의학 Modern Psychiatry, 6판 (2015) > Chapter 10. 조현병, Chapter 35. 생물학적 치료
- 9) 임상신경정신약물학, 2판 (2014) > 제13장 조현병의 약물치료 원칙
- 10) The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry, 6th (2014) > Chapter 27. Psychopharmacology
- 11) Manual of Clinical Psychopharmacology, 8th (2015) > Chapter 4. Antipsychotic Drugs
- 12) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e (2015) > Chapter 466. Mental Disorders
- 13) 한국형 정신분열병 약물치료 알고리즘 실무위원회(대한정신약물학회, 대한정신분열병학회, 대한우울·조울병학회) 한국형 정신분열병 약물치료 지침서 (2006)
- 14) Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management Clinical guideline Published: 12 February 2014 [CG178]
- 15) SIGN 131. Management of Schizophrenia A national Clinical Guideline (2013)
- 16) American Psychiatric Association Clinical Practice Guidelines Schizophrenia (2010)
- 17) Oya K et al. Efficacy and tolerability of aripiprazole once monthly for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2015;11 2299 - 2307
- 18) PANSS(Positive And Negative Syndrome Scale): 치료 효과 판정을 위한 간이 평가 척도로 30문항(양성척도 7문항, 음성척도 7문항, 일반정신병리척도 16문항)으로 구성되며, 각 1-7점(없음, 최경도, 경도, 중등도, 중고도, 고도, 최고도), 총점 30-210점임.
- 19) Naber D et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. Schizophrenia Research 168 (2015) 498 - 504
- 20) QLS(Quality of Life scale): 지난 4주간의 schizophrenia deficit symptoms, functioning을 측정함. rater는 clinician으로 약 45분정도 소요됨.
- 21) 신뢰구간 하한 값이 0보다 크므로 통계적인 우월성을 보인다고 언급되어 있으나 두 군 간의 평균 치료효과 차이는 비열등성 허용한계보다 작음.
- 22) Kane JM et al. Aripiprazole once-monthly in the acute treatment of schizophrenia: Findings from a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2014;75(11):1254-1260
- 23) Kane JM et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2012;73(5):617-624

- 24) Ishigooka J et al. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in Asian patients with schizophrenia: A multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study versus oral aripiprazole. Schizophrenia Research 161 (2015) 421 - .428 (ALPHA STUDY)
- 25) aripiprazole once monthly 50mg: a dose below the therapeutic threshold for assay sensitivity
- 26) Fleischhacker WW et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. The British Journal of Psychiatry (2014) 205, 135 - .144. (ASPIRE-EU)
- 27) Kane JM et al. Hospitalization rates in patients switched from oral anti-psychotics to aripiprazole once-monthly: final efficacy analysis. Journal of Medical Economics Vol. 18, No. 2, 2015, 145 - 154
- 28) 대한신경정신의학회()
- 29) 대한정신약물학회()
- 30) 대한조현병학회()
- 31)
- 32) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 33) 2013-2015년의 으로 대체약제 paliperidone palmitate, risperidone 서방성미립구를 청구한 환자수의 연평균성장률(CAGR)을 반영하여 당해연도를 기준으로 산출함. 단, 2015년 11월 조현병 초기 환자에 투여가 가능하도록 급여가 확대됨에 따라 대상 환자수는 증가할 수 있음.
- 34) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
400mg			
300mg			
합계			
- 35) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가(원/400mg, 원/300mg)
- 36) 재정영향 = (신청약가 - 대체약제 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량