

## 약제 급여 평가 위원회 평가 결과

clonidine HCl 0.1mg

(캡 베이서방정 0.1밀리그램, 씨제이헬스케어(주))

**제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 clonidine hydrochloride 0.1mg

**효능 효과 :**

- 6 ~ 17 세 소아 및 청소년의 주의력결핍과잉행동장애 (ADHD) 치료  
진단은 DSM-IV 기준 또는 ICD-10 가이드라인에 따라 실시해야함.

**약제급여평가위원회 심의일**

**2015년 제14차 약제급여평가위원회 : 2015년 12월 3일**

- 급여기준 소위원회 심의일 : 2015년 10월 28일

※ 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 제14차 약제급여평가위원회 평가결과 : 비급여

- 신청품은 “6~17세 소아 및 청소년의 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 치료”에 허가받은 약제로 대체약제와 효과의 차이가 있다고 보기 어려우나, 투약비용이 대체약제보다 고가로 비용효과적이지 않으므로 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액인 ■■■■■ 원/정 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음
- 아울러 약가협상생략기준금액(■■■■■) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

## 나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “6~17세 소아 및 청소년의 주의력결핍과잉행동장애(ADHD) 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 사용가능한 methylphenidate, atomoxetine이 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  $\alpha$ -2 adrenergic agonist인 clonidine의 서방형 제형으로 ADHD 환자치료에 추천되고 있음.<sup>1)2)</sup>
- 신청품은 낮은 용량으로 사용할 때 norepinephrine을 하향 조정하여, 전전두엽피질(prefrontal cortex, PFC)에서 행동 및 기분조절과 관련 증상을 호전시킴. 또한 정중솔기(median raphe)에서 serotonin 생산을 감소시켜서 결과적으로 흑질(substantia nigra)에서 도파민의 방출을 감소시키는 역할을 함.<sup>3)4)</sup>
- 기존 속방형 제제 clonidine은 고혈압치료제로 허가를 받았으며, off-label로 ADHD 치료에 쓰여왔다고 언급된바 있음<sup>5)6)</sup>. 신청품은 서방형 제제로 약물 방출 프로파일을 개선하여 혈압저하 및 서맥 등 이상반응 발생율을 낮추었음.
- ADHD 현행 치료로, 교과서<sup>7)8)9)10)11)</sup> 및 가이드라인<sup>12)13)14)15)</sup>에 따르면, 환자의 나이 및 특성에 따른 약물효과, 약물이상반응, 효과지속기간, 환자 및 가족의 선호도, 동반질환 여부 등을 고려하여 약물을 선택하며, 정신자극제(stimulant)와 비정신자극제(non-stimulant)로 나누어 권고하고 있음.

- methylphenidate가 신속한 약효발현, larger effect size와 오랜 사용 경험으로 1차 약제로, 신청품과 atomoxetine은 정신자극제의 대안인 2차 약제로 언급되어 있음.
  - 한편, 정신자극제 효과가 불충분하거나 부작용이 우려되는 경우, 공존질환이 있는 경우 또는 약물 남용 우려가 있는 환자에서 신청품과 atomoxetine이 1차 치료제로 추천되기도 하며, 특히 틱과 뚜렛증후군 등 공존질환이 있는 경우 유용하다고 언급되어 있음.
- 신청품의 임상문헌으로 체계적 문헌고찰 1편, 위약대조 임상시험 2편이 검색됨.
- 18세 이하의 소아 ADHD 환자를 대상으로 신청품을 포함한  $\alpha$ -2 agonist와 위약의 효과를 ADHD-RS-IV<sup>16)</sup> 등으로 평가하는 7-16주의 RCT에 대해 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 실시한 결과<sup>17)</sup>, 신청품은 위약대비 SMD<sup>18)</sup>에서 유의한 차이를 보이를 보이며 ADHD 치료효과에서 개선을 보였음. (monotherapy -0.70, 95% CI -0.99 to -0.42, add-on therapy -0.34 95% CI -0.62 to -0.06)
  - DSM-IV 진단기준에 의해 ADHD 진단을 받은 6-17세 환자(n=236)를 대상으로, clonidine 0.2mg, clonidine 0.4mg, 위약군 1:1:1 무작위배정, 다기관, 이중맹검, 위약대조, 평행군 임상시험을 8주간 수행한 결과<sup>19)</sup>, 기저상태 대비 5주 시점에서의 ADHD-RS-IV 총점수는 clonidine 0.2mg, 0.4mg군이 위약군 대비 유의하게 감소하였음.
    - ✓ 치료기간 동안 이상반응 발생율은 위약군 72%, clonidine군 83%이며, 위약군의 1%, clonidine 0.2mg군 7%, clonidine 0.4mg군 19%가 이상반응으로 치료를 중단함. 치료 중단의 원인이 된 가장 흔한 이상반응은 경증에서 중증의 졸림(각각 0%, 4%, 6%)과 피로(각각 0%, 3%, 5%)였음.
  - stable stimulant regimen에 대해 효과가 불충분한 6-17세 ADHD 환자(n=198, DSM-IV 진단기준에 의함)를 대상으로 stimulant+clonidine군과 stimulant+위약군 1:1 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 위약대조, 평행군 임상시험을 8주간 수행한 결과<sup>20)</sup>, 기저상태 대비 5주차 ADHD-RS-IV 총점수는 stimulant+clonidine군이 stimulant+위약군 대비 유의하게 감소하였음.
    - ✓ 이상반응 발현비율은 stimulant+clonidine군이 45%, stimulant+위약군이 41%이었음. stimulant+clonidine의 가장 흔한 이상반응은 졸림, 두통, 피로, 상부복통, 코막힘 등으로 모두 경증 또는 중등증이었음. 이상반응으로 인해 약물 복용을 중단한 비율은 stimulant+clonidine군 1%, stimulant+위약군 3%였음.
- 학회의견에 따르면<sup>21)22)</sup>, 신청품은 atomoxetine과 유사한 치료적 위치로 권고되고 있으며, 단독 요법 및 정신자극제와 병용하여 adjuvant therapy로 시행할 수 있음. 또한 틱 장애, 반항장애(ODD), 품행장애(CD), 불면증이 동반될 때 유용한 것으로 판단된다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 해당 적응증에 사용되는 atomoxetine<sup>23)</sup>을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품과 대체약제의 직접비교 임상시험자료는 검색되지 않았고, 간접비교결과 효과 비교에 불확실성이 존재하나, 교과서, 가이드라인 및 학회의견을 고려시 대체약제 atomoxetine 대비 효과의 차이가 있다고 보기 어려우므로 투약비용을 비교함.
- 신청품의 1일 소요비용은 ■■■■■원으로, 대체약제가중 소요비용은 ■■■■■원 대비 고가임.
  - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위 비용은 ■■■■■원/정임.
  - 신청품의 약가협상생략기준금액<sup>24)</sup>은 ■■■■■원/정임.

○ 재정 영향<sup>25)</sup>

1) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수<sup>26)</sup>는 약 ■■■■■명이고, 예상 사용량<sup>27)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>28)</sup>은 1차년도 약 ■■■■■원, 3차년도 약 ■■■■■원이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정영향<sup>29)</sup>은 1차년도에 약 ■■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■■원이 증가할 것으로 예상됨.

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 예상사용량<sup>30)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>31)</sup>은 1차년도에 약 ■■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■■원이 되고, 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 미국에 등재되어 있음.

## Reference

- 1) 대한소아신경학회 ADHD 주의력결핍 과잉행동장애 진료지침서(2013)
- 2) American Academy of Pediatrics(AAP) Clinical Practice Guideline (2013)
- 3) Pharmacotherapy, 9e (2014) > Chapter 46. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder > Pharmacologic Therapy
- 4) 홍강의, 소아정신의학(2014) > 제11장. 주의력결핍 과잉행동장애
- 5) Conn's Current Therapy (2015) > Chapter 19. Children's Health > Treatment
- 6) Dulcan's Textbook of Child and Adolescent Psychiatry, Second Edition (2015) > Chapter 35. Medications Used for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder
- 7) Dulcan's Textbook of Child and Adolescent Psychiatry, Second Edition (2015) > Chapter 10. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder
- 8) Nelson Textbook of Pediatrics, 20th (2016) > Chapter 21. Psychological Treatment of Children and Adolescents
- 9) Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry, 2nd (2016) > Chapter 49. Pharmacotherapy of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder across the Life Span
- 10) Pharmacotherapy, 9e (2014) > Chapter 46. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder > Pharmacologic Therapy
- 11) 홍강의, 소아정신의학(2014) > 제11장. 주의력결핍 과잉행동장애
- 12) 대한소아신경학회 ADHD 주의력결핍 과잉행동장애 진료지침서(2013)
- 13) American Academy of Pediatrics(AAP) Clinical Practice Guideline (2013)
- 14) University of Michigan Health System Attention Deficit Disorder Guideline (April 2013)
- 15) NGC-9418, Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in school-age children and adolescents (2012)
- 16) ADHD 평가 척도-4판. DSM-IV를 기본으로 하여 부주의 관련 9문항과 과잉행동-충동성 관련 9문항의 총 18문항으로 구성됨. 각 문항은 0~3점으로 평가하며 2점 이상이면 비정상으로 간주함. 일반적으로 ADHD 환자는 부모용 척도에서 19점 이상, 교사용 척도에서 17점 이상임.
- 17) Tomoya et al. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2014 Feb;53(2):153-73
- 18) 주요 결과는 중재 전후 ADHD rating scale의 평균 점수 변화로 측정되었으며, 치료효과차이는 SMD로 분석함.
- 19) Jain et al. Clonidine extended-release tablets for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 50.2 (2011): 171-9.
- 20) Kollins et al. Clonidine extended-release tablets as add-on therapy to psychostimulants in children and adolescents with ADHD. Pediatrics. 2011 Jun;127(6):e1406-13
- 21) 대한신경정신의학회 ( )
- 22) 대한소아청소년정신의학회 ( )
- 23) ADHD 적응증에 사용되는 Methylphenidate HCl 경구제(품명: 페니드정, 메타데이트CD서방캡슐, 콘서타 OROS서방정 등)가 등재되어 있으나, 식약처 허가사항에 의하면 '뚜렛 증후군으로 진단받았거나 가족력이 있는 환자 및 운동성 틱장애 환자 등'에 금기라고 명시되어 있음.
- 24) ( )
- 25) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

- 26) 2012-2014년의 나이 6-17세, ██████ 상병으로 대체약제 atomoxetine을 청구한 환자수의 연평균 성장률(CAGR)을 반영하여 당해년도를 기준으로 산출함. 단, 신청품의 경우 급여기준이 제한되어 있어(틱이나 뚜렛 증후군을 동반한 경우에 한함) 실제 환자수는 적을 것이나, 청구자료에서 확인이 불가함.
- 27) 제약사 제출 예상 환자수에 1일 상용량 0.3mg(1일 3정)을 적용하여 산출함. (1차년도 : ██████ 정, 2차년도 : ██████ 정, 3차년도 : ██████ 정)
- 28) 절대재정소요금액 = 예상 사용량 × 신청약가(██████ 원/정)
- 29) 재정영향 = (신청약가 - 대체약제 가중평균가) × 예상 사용량
- 30) 제약사 제출 예상 환자수에 1일 상용량 0.3mg(1일 3정)을 적용하여 산출함. (1차년도 : ██████ 정, 2차년도 : ██████ 정, 3차년도 : ██████ 정)
- 31) 절대재정소요금액 = 예상 사용량 × 대체약제 가중평균가로 환산된 단위비용(██████ 원/정)