

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

agomelatine 25mg

(아고틴정25밀리그램, 환인제약(주))

제형, 성분·함량:

- 1정 중 agomelatine 25mg

효능 효과:

- 주요 우울증

약제급여평가위원회 심의일

2019년 제2차 약제급여평가위원회: 2019년 2월 21일

- 약제급여기준소위원회 자문일: 2018년 12월 20일

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

가. 평가 결과

최종결과

- 제약사가 []원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2019년 제2차 약제급여평가위원회 평가결과: 비급여

- 신청품은 “주요 우울증”에 허가받은 약제로, 대체약제와 효과가 유사하나, 소요비용이 대체약제보다 고가로 비용효과적이지 않으므로 비급여함.

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액([]) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액([])이하를 수용할 경우 상한금액 협상 절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “주요 우울증”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 sertraline, paroxetine, fluoxetine, mirtazapine, citalopram, escitalopram, fluvoxamine, bupropion, duloxetine, desvenlafaxine, venlafaxine, milnacipran, vortioxetine 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성등을 고려 시 약제의 영양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 melatonergic agonist(MT1 및 MT2 receptors)이자 5-hydroxytryptamine(5-HT_{2C})antagonist로서, 전두엽 피질에서 노르아드레날린과 도파민을 특이적으로 증가시키며, 세로토닌의 세포 외 수준에는 영향을 미치지 않음. 일주기 생체 리듬(circadian rhythm)을 재동기화하는 야간에 투여 시, 수면개선을 촉진함. 성기능 장애를 일으키지 않으나 초기에 간 기능검사가 요구됨.²⁾³⁾

▪ 신청품은 가이드라인⁴⁾⁵⁾에서 언급하고 있는 항우울제 중 유일한 MT agonist이며, 교과서⁶⁾ 및 임상문헌⁷⁾에서 효능, 부작용 면에서 새로운 기전의 항우울제로 다른 약제들과는 약리기전이 다른 약제로 언급되고 있음.

- 신청품은 교과서 및 임상진료지침에서 우울증의 치료에 사용하도록 추천되고 있음. 신청품은 SSRIs, SNRIs 등과 함께 주요 우울증의 1차 치료제로 권고되고 있음.⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾

- [메타분석]¹¹⁾ 18세 이상의 주요 우울증 환자를 대상으로 한 21개의 항우울제들의 위약대조 임상시험 및 직접비교 임상시험 552편(n=116,477)이 분석에 포함되었으며, 신청품 임상시험은 23편이 포함됨. 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 실시한 결과, 유효성 평가¹²⁾에서 모든 항우울제가 위약군 대비 효과적으로 나타남(신청품군 OR 1.65, 95% credible interval[CrI] 1.44-1.88).
 - 수용성 평가¹³⁾에서 탈락률은 신청품군(OR 0.84, CrI 0.72 - 0.97)과 fluoxetine군(OR 0.88, CrI 0.80 - 0.96)이 위약군 대비 더 작게 나타남.
 - 부작용으로 인한 탈락률은 모든 항우울제가 위약군보다 높게 나타남.
- [메타분석]¹⁴⁾ 18세 이상의 주요 우울증 환자를 대상으로 한 13개 임상시험(n=4,495)이 분석에 포함됨. 신청품과 SSRIs¹⁵⁾, SNRIs¹⁶⁾ 및 기타 항우울제¹⁷⁾의 유효성 등에 대해 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 실시한 결과, 치료에 반응한 환자수¹⁸⁾에서 신청품군과 SSRIs군간 유의한 차이가 없었으며(RR 1.01, 95%CI 0.95 to 1.08, p=0.75), 신청품군과 SNRIs군 또한 유의한 차이가 없었음(RR 1.06, 95%CI 0.98 to 1.16, p=0.16).
 - 관해에 도달한 환자수 또한 신청품군과 SSRIs군이 유의한 차이가 없었으며(RR 0.83, 95%CI 0.68 to 1.01, p=0.07, 10개 연구, 3,826명), SNRIs군과 대비해서도 유의한 차이가 없었음(RR 1.08, 95% CI 0.94 to 1.24, p=0.26, 3개 연구, 669명).
 - 부작용으로 인한 중단률은 신청품군이 SSRIs군 대비 유의하게 낮았으며(RR 0.68, 95%CI 0.51 to 0.91, p=0.009, 9개 연구, 3,377명), SNRIs군과 대비해서도 유의하게 낮았음(RR 0.30, 95%CI 0.15 to 0.59, p=0.0006, 2개 연구, 608명).
- [escitalopram 직접비교]¹⁹⁾ 18~70세의 중등도에서 중증의 우울증 환자²⁰⁾(n=324)를 대상으로 24주²¹⁾간의 다기관, 무작위배정, 이중맹검 임상시험에서 신청품과 escitalopram의 유효성 등을 평가한 결과, 기저치 대비 HAM-D17²²⁾ 총 점수의 평균 변화는 신청품군이 escitalopram군 대비 통계적으로 유의하게 비열등하였음(non-inferiority margin: -1.5). 두 군간 차이는(escitalopram-agomelatine) 12주 시점에 0.36 ±0.67(95% CI -0.96 to 1.68, p=0.003), 24주 시점에 0.69 ±0.76(95% CI -0.81 to 2.19, p=0.002)로 나타남.
- [escitalopram 직접비교]²³⁾ 18~65세의 중등도에서 중증의 우울증 환자²⁴⁾(n=287)를 대상으로 12주간의 다기관, 무작위배정, 이중맹검 임상시험에서 신청품과 escitalopram의 유효성 등을 평가한 결과, 1주째 평균 General Interest score²⁵⁾는 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 12주째 평균 VAS General Interest score는 신청품군은 70.9±21.3mm, escitalopram군은 74.6±19.2mm로 나타남.
 - 치료 12주째, 기저치 대비 HAM-D 최종 스코어는 두 군 모두 통계적으로 유의하게 감소함.(p<0.0001)
- [fluoxetine 직접비교]²⁶⁾ 18~65세의 중증의 우울증 환자²⁷⁾(n=515)를 대상으로 8주간의 다

- 기관, 무작위배정, 이중맹검 임상시험에서 신청품과 fluoxetine의 유효성을 평가한 결과, 기저치 대비 HAM-D17 총 점수 평균 변화는 신청품군(-17.3±7.3)이 fluoxetine군(-16.0±8.4) 대비 통계적으로 유의하게 우월함을 보임.(두 군간 차이: 1.49(p=0.024))
- [sertraline 직접비교]²⁸⁾ 18~60세의 중등도에서 중증의 우울증 환자²⁹⁾(n=313)를 대상으로 6주간의 다기관, 무작위배정, 이중맹검 3상 임상시험에서 신청품과 sertraline의 유효성을 평가한 결과, circadian rest-activity cycle의 RA³⁰⁾의 1주째 평균 변화는 신청품군이 sertraline군 대비 통계적으로 유의하게 우호적으로 나타났으며(p=0.01), 2주째부터는 두 군간 통계적으로 유의한 차이 없이 비슷해짐.(2주째 p=0.184, 3주째 p=0.521)
 - 치료 6주째 기저치 대비 평균 수면효율(mean sleep efficiency) 변화는 신청품군(1.59±5.10%)이 sertraline군(-1.18±7.09%) 대비 통계적으로 유의한 차이를 나타냈으며(p<0.001), 평균 수면지연 (mean sleep latency)은 신청품군(-2.35±15.75분)이 sertraline군(+6.52±22.57분) 대비 통계적으로 유의한 차이를 보임(p<0.001).
 - 치료 6주째, 기저치 대비 HAM-D 최종 스코어 변화량은 신청품군에 우호적으로 1.68의 차이를 나타냄.(95%CI, 0.15 to 3.20; p=0.031)
- [venlafaxine 직접비교]³¹⁾ 18~65세의 중등도에서 중증의 우울증 환자³²⁾(n=332)를 대상으로 6주간의 다기관, 무작위배정, 이중맹검 3상 임상시험에서 신청품과 venlafaxine의 수면의 질 등을 평가한 결과, 항우울제 효능은 신청품과 venlafaxine군이 유사하게 나타남³³⁾ (신청품군: 76.4%, venlafaxine군: 70.6%, 95%CI -15.35 to 3.73). LSEQ³⁴⁾ “getting to sleep” score는 신청품군(70.5±16.8mm)이 venlafaxine군(64.1±18.2mm) 대비 유의하게 높게 나타났으며, 두 군간 차이는 6.36mm(p=0.001)로 나타남.
 - LSEQ quality of sleep(p=0.021), sleep awakenings(p=0.040), integrity of behavior(p=0.024) 항목 및 HAM-D insomnia score(p=0.044)에서도 신청품군이 venlafaxine군 대비 유의한 개선을 보임.
- 관련 학회 의견에 따르면, 신청품은 기존의 항우울제들과는 차별화되는 새로운 약리기전을 가진 약제로, 효과면에서 기존 약제와 유사하면서 상대적으로 부작용이 적고 내약성이 우수하여 환자의 복약순응도 측면에서 도움이 될 것임.³⁵⁾³⁶⁾
 - 신청품은 MT₁ & MT₂ agonist, 5-HT_{2C} antagonist로 작용하여 혈청세로토닌 농도에는 영향을 미치지 않는 새로운 계열의 약제로 성기능장애, 수면장애, 체중증가 등의 부작용이 적어 내약성과 복약순응도 측면에서 우수함. 특히, 수면관련 증상 개선에서 우수할 것으로 기대됨.

○ 비용 효과성

- 허가사항, 교과서, 임상진료지침, 학회의견 등을 참고하여, sertraline, paroxetine,



fluoxetine, mirtazapine, citalopram, escitalopram, fluvoxamine, bupropion, duloxetine, desvenlafaxine, venlafaxine, milnacipran, vortioxetine을 신청품의 대체약제로 선정함.

- 신청품은 대체약제와 효과가 유사하나, 신청품의 1일 소요비용³⁷⁾은 ■■■원으로, 대체약제의 가중 1일 소요비용인 ■■■원 대비 고가로 비용효과적이지 않음.
 - 대체약제 가중평균가로 환산된 금액³⁸⁾은 ■■■원/정임.
 - 약가협상생략기준금액³⁹⁾은 ■■■원/정임.

○ 재정 영향⁴⁰⁾

(가) 신청약가 기준

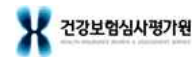
- 제약사 제출 예상사용량⁴¹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액⁴²⁾은 1차년도 약 ■■■원, 3차년도 약 ■■■원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액⁴³⁾은 1차년도 약 ■■■원, 3차년도 약 ■■■원 증가할 것으로 예상됨.

(나) 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준

- 대체약제 가중평균가로 환산된 가격을 기준으로 제약사 제출 예상사용량 적용 시 신청품의 도입 후 절대재정소요금액⁴⁴⁾은 1차년도 약 ■■■원, 3차년도 약 ■■■원으로, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없을 것으로 예상됨.

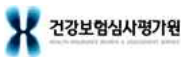
○ 제 외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7국가 중 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국 약가집에 수재되어 있음.



Reference

- 1) ■■■■■■
- 2) EMA(Last updated: 2019.1.18.)
- 3) Clinical Pharmacology. 12e. 2019.
- 4) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders
- 5) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments
- 6) 임상신경정신약물학. 제2판. 2014.
- 7) Racagni G, Popoli M. The pharmacological properties of antidepressants. Int Clin Psychopharmacol. 2010 May;25(3):117-31.
- 8) Clinical Pharmacology. 12e. 2019.
- 9) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments
- 10) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders
- 11) Cipriani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2018; 391: 1357 - 66
- 12) 1차 평가지표(efficacy): 우울증에 표준화된 observer-rating scale로 측정 시 total score 50% 이상 감소된 환자수로 측정된 반응률
- 13) 1차 평가지표(acceptability): 어떤 이유로든 철회한 환자 비율로 측정된 치료 중단
- 14) Guaiana G, et al. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec.
- 15) fluoxetine, fluvoxamine, citalopram, paroxetine, escitalopram
- 16) venlafaxine, duloxetine, milnacipran
- 17) TCAs, MAOIs, newer agents (mirtazapine, bupropion, reboxetine); atypical antipsychotics in monotherapy (risperidone, paliperidone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, amisulpride, ziprasidone); non-conventional (herbal products such as Hypericum)
- 18) 1차 평가지표(response to treatment): 기저치의 depression rating scale(HAM-D, MADRS 등) 스코어 대비 최소 50% 감소를 보인 환자수를 측정
- 19) Emmanuelle Corruble, et al. Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. International Journal of Neuropsychopharmacology (2013),16, 2219-2234.
- 20) agomelatine 25~50mg(n=164), escitalopram 10~20mg(n=160)
- 21) a 12-wk mandatory double-blind treatment period followed by a 12-wk extension period
- 22) Hamilton Depression Rating Scale(HAM-D): 우울증 환자의 증증도를 측정함. 21개 항목으로 구성되어 있으며, 처음 17개 항목으로 점수를 매김. 합산 점수가 높을수록 증증임.
- 23) T. Udristoiu, et al. Early effect on general interest, and short-term antidepressant efficacy and safety of agomelatine (25 - 50 mg/day) and escitalopram (10 - 20 mg/day) in outpatients





HIRA

- with Major Depressive Disorder. A 12-week randomised double-blind comparative study. Journal of Affective Disorders 199 (2016) 6 - 12.
- 24) agomelatine 25~50mg(n=144), escitalopram 10~20mg(n=143)
 - 25) Quick Inventory of Depressive Symptomatology(QIDS-SR16): 우울증을 자가 측정하는 지표. 16개 항목으로 구성되어있으며, 그 중 13번항은 General interest에 대한 score를 측정함.
 - 26) Anthony Hale, et al. Superior antidepressant efficacy results of Agomelatine versus Fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. International Clinical Psychopharmacology 2010 Nov;25(6):305 - 14.
 - 27) agomelatine 25~50mg(n=252), fluoxetine 20~40mg(n=263)
 - 28) Siegfried Kasper, et al. Efficacy of the novel antidepressant Agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind comparison with Sertraline. J Clin Psychiatry. 2010 Feb;71(2):109-20.
 - 29) agomelatine 25~50mg(n=154), sertraline 50~100mg(n=159)
 - 30) Relative Amplitude, RA = (M10-L5)/(M10+L5), M10: 가장 활동적인 10시간 동안 평균 활동 수준, L5: 가장 적게 활동적인 5시간 동안의 평균 활동 수준
 - 31) Patrick Lemoine, et al. Improvement in Subjective Sleep in Major Depressive Disorder With a Novel Antidepressant, Agomelatine: Randomized, Double-Blind Comparison With Venlafaxine. J Clin Psychiatry. 2007 Nov;68(11):1723 - 32.
 - 32) agomelatine 25~50mg(n=165), venlafaxine 75~100mg(n=167)
 - 33) 반응률: 기저치 대비 HAM-D score가 50% 이상 감소
 - 34) Leeds Sleep Evaluation Questionnaire(LSEQ): 10개의 항목으로 구성되어 있음. 100mm의 VAS와 4score로 평가되며, 점수가 높을수록 개선된 수면을 나타냄. ① the ease of getting to sleep(3 VAS items) ② the perceived quality of sleep(2 VAS items) ③ the ease of awakening(2 VAS items) ④ the integrity of behavior following wakefulness(3 VAS items)
 - 35) 대한신경정신의학회()
 - 36) 대한정신약물학회()
 - 37) ()
 - 38) ()
 - 39) ()
 - 40) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
 - 41) 제약사 제출 예상사용량()
 - 42) 절대제정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 x 신청약가
 - 43) 재정증감액 = 제약사 제출 예상 사용량 x {(신청약가)-(대체약제의 가중평균가)}
 - 44) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 x 대체약제 가중평균가