

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

zaleplon 5mg, 10mg

(잘레딕캡슐5, 10밀리그램(잘레플론), 부광약품(주))

제형, 성분함량 :

- 1캡슐 중 zaleplon 5mg, 10mg

효능 효과 :

- 성인에서의 불면증 단기 치료

약제급여평가위원회 심의일

2023년 제2차 약제급여평가위원회: 2023년 2월 9일

- 약제급여기준 소위원회: 2022년 12월 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

- 평가금액 이하 수용 시 급여의 적정성이 있음
 - 신청품은 “성인에서의 불면증 단기 치료”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 수면유지 효과의 유사성이 불분명하나, 작용시간이 빠르고 이상반응은 적어 환자의 약물 선택의 폭을 넓혀줄 수 있어 급여의 적정성이 있으나 소요비용이 대체약제보다 고가로, 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하여 비급여함.
 - 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(■■■원/5mg/1캡슐, ■■■원/10mg/1캡슐) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의 ■■■%, ■■■원/5mg/1캡슐, ■■■원/10mg/1캡슐)이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수여부

- 신청품은 "성인에서의 불면증 단기 치료"에 허가 받은 약제로, 현재 동일 적응증에 사용 가능한 약제로 non-Benzodiazepine 계열에 zolpidem tartrate, eszopiclone, Benzodiazepine 계열에 triazolam, flunitrazepam, flurazepam, H1 histamine receptor antagonist에 doxepin이 등재되어 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 "성인에서의 불면증 단기 치료"에 허가된 약제로, zolpidem, eszopiclone과 동일한 Non-benzodiazepine 계열의 불면증 치료제임.
- 신청품은 교과서¹⁾²⁾에서 GABA_A 수용체에 작용하여 수면 작용을 일으키는 약제로, zolpidem, zopiclone, eszopiclone과 함께 'Z-compound'로 언급되고 있으며, 가이드라인³⁾⁴⁾에서 zolpidem, zopiclone과 함께 언급되고 있으나, 약한 수준으로 권고되고 있으며, 10mg 임상연구에 근거한 것으로⁵⁾, 위약 대비 수면개시 지연에는 효과가 있었으나 총 수면시간을 개선시키지는 못한 것으로 언급됨⁶⁾⁷⁾.
- [Yu-Shu Huang, et al.]⁸⁾ 20~65세 원발성 불면증 환자(n=48)를 대상으로 한 단일기관, 활성약 대조⁹⁾, 무작위, 이중맹검 임상시험 결과,
 - [유효성] 수면개시 지연, 수면 시간 등 수면 관련 지표에서 신청품과 zolpidem군 간에 유의한 차이는 없었음.
 - ✓ 기저치 대비 수면 관련 지표의 평균 변화(괄호 안의 숫자는 표준편차)

수면 지표	7일 차			14일 차		
	신청품군 (n=24)	zolpidem군 (n=24)	p value	신청품군 (n=24)	zolpidem군 (n=24)	p value
수면개시 지연, 분	-31.4(24.8)	-32.0(24.7)	0.492	-33.7(23.9)	-25.3(28.2)	0.084
수면지속 시간, 분	67.7(48.5)	70.84(36.0)	0.801	68.3(57.2)	70.9(47.5)	0.868
도중에 깨어난 횟수	-0.7(1.2)	-0.6(0.7)	0.868	-0.7(1.0)	-0.6(0.8)	0.637

- [안전성] 신청품과 활성약 대조군 간 부작용 발생 빈도는 유의한 차이가 나지 않았으며, 신청품군에서 교통사고로 인한 사망이 1건 발생함.

✓ Treatment-emergent Adverse Events(5% 이상 보고된 부작용)

부작용	신청품군 (n=13)	zolpidem군 (n=11)	p value
두통	1(4.2%)	2(8.3%)	1.000
현기증	3(12.5%)	2(8.3%)	1.000
불안	0(0%)	3(12.5%)	0.234
요로감염	2(8.3%)	0(0%)	0.489

- [Hedner J, et al.]¹⁰⁾ 65세 이상 원발성 불면증 환자(n=437)를 대상으로 한 다기관, 위약 대조, 무작위, 이중맹검 임상시험 결과,
 - [유효성] 신청품 5mg, 10mg은 위약 대비 수면개시 지연을 유의하게 감소시켰음(수면개시 지연 시간 차이 중앙값 - 5mg: 위약대비 17분 감소, 10mg: 위약대비 20분 감소, p-value<0.001). 수면의 질이 개선되었다고 답한 환자는 1주차에 신청품 10mg군 55%(82/145), 위약군 36%(50/138), 2주차에 신청품 10mg군 63%(90/145), 위약군 43%(59/138)으로 위약 대비 신청품 군에서 수면의 질 개선에 유의한 결과를 보임.
 - [안전성] 신청품 10mg을 중단한 후 약한 정도의 반동 불면증이 관찰되었지만(신청품 10mg군 13%(17/136), 위약군 5%(6/130), p-value=0.028), 치료군 간 부작용에 중대한 차이는 관찰되지 않았음.

- [메타분석]¹¹⁾ 성인 불면증 환자에서 약물 치료들의 효과를 비교 분석하기 위한 체계적 문헌 고찰 결과, 총 47,950명이 포함된 170개의 임상 연구가 포함되었음.
 - [유효성] 단기 치료 측면에서 benzodiazepines, doxylamine, lemborexant, seltorexant, zolpidem, zopiclone, eszopiclone이 위약 대비 효과적이며(SMD¹²⁾ range: 0.36 - 0.83 [CINeMA¹³⁾ estimates of certainty: high to moderate]), Benzodiazepines, eszopiclone, zolpidem, zopiclone이 신청품(zaleplon) 대비 효과적임(SMD 0.27 - 0.71 [moderate to very low]).
 - [안전성] 연구 종료 시점에 부작용을 나타낸 환자의 수는 benzodiazepines, eszopiclone, zolpidem, zopiclone이 신청품(zaleplon)에 비해 더 많았음.(Odds ratio range 1.27 - 2.78 [high to very low]).

- 관련 학회¹⁴⁾에서는 신청품은 다른 ‘Z-compound’ 계열의 불면증 치료제와 비슷한 효과를 갖으며, 따라서 다른 ‘Z-compound’ 계열의 불면증 치료제들과 대체 가능성이 있다는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 교과서, 학회의견 및 급여기준(안)을 고려하여 zolpidem tartrate¹⁵⁾, eszopiclone 을 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제 대비 수면유지 효과의 유사성이 불분명하나, 작용시간이 빠르고 이상반응은 적어 환자의 약물 선택의 폭을 넓혀줄 수 있어 급여의 적정성이 있으나, 신청품의 1일 소요비용(■■■■ 원)은 대체약제 가중 1일 소요비용(■■■■ 원) 대비 고가로, 이에 상응하는 비용효과성이 불분명함.
 - 대체약제 가중평균가로 환산한 신청품의 단위비용은 5mg: ■■■■ 원/캡슐, 10mg: ■■■■ 원/캡슐임.
 - 신청품의 약가협상생략기준금액¹⁶⁾은 5mg: ■■■■ 원/캡슐, 10mg: ■■■■ 원/캡슐임.

○ 재정 영향¹⁷⁾

- 신청약가 기준
 - 해당 적응증의 대상 환자수¹⁸⁾는 약 ■■■■ 명이며, 제약사 제출 예상사용량¹⁹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁰⁾ 1차년도 약 ■■■■ 원, 3차년도 약 ■■■■ 원이고, 대체약제의 대체로 인해 재정소요금액이 1차년도에 약 ■■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■■ 원 증가할 것으로 예상됨.
- 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준
 - 대체약제 가중평균가로 환산된 가격을 기준으로 제약사 제출 예상사용량 적용 시 신청품 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■■ 원이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정 증분은 없을 것으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수, 투여기간, 시장점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 1개국(미국)의 약가집에 수재되어 있음.

Reference

- 1) Harrison's principles of internal medicine 21e (2022). Chapter 31. Sleep Disorders
- 2) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 14e (2023). Chapter 22: Hypnotics and Sedatives
- 3) Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. 2017
- 4) ESRS (European Sleep Research Society) guideline, European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. 2017.
- 5) Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. 2017
- 6) Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians 2016.
- 7) Pharmacologic Treatment of Insomnia Disorder: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians. 2016.
- 8) Yu-Shu Huang et al. A Double-blind, Randomized, Comparative Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Zaleplon versus Zolpidem in Shortening Sleep Latency in Primary Insomnia. Chang Gung Med J 2011;34:50-6.
- 9) 시험군(zaleplon 10mg, n=24), 활성약 대조군(zolpidem 10mg, n=24)
- 10) HEDNER J et al. Zaleplon shortens subjective sleep latency and improves subjective sleep quality in elderly patients with insomnia. The Zaleplon clinical investigator study group. Int J Geriatr Psychiatry 2000;15:704-12.
- 11) De Crescenzo F et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2022; 400: 170 - 84.
- 12) standardised mean differences
- 13) confidence in network meta-analysis
- 14) 대한정신약물학회()
- 15) controlled release 제제 포함
- 16) 신청품은 기존 계열의 약제로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라, 약가협상생략기준금액은 대체약제의 가중평균 금액(신청약제의 단위 비용으로 환산된 금액)의 % 금액임.
- 17) 동 제정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 18) 2020-2022년 청구자료 중 수진자 연령 19세 이상이면서 zolpidem tartrate, zolpidem tartrate(CR 제제), eszopiclone를 처방받은 환자 수에서 연평균 증가율(-0.46%, CAGR)을 산출하여 당해연도(2023년) 기준 대상 환자 수를 산출함.
- 19) 제약사 제출 예상 사용량
 - 1차년도: 5mg(예상사용량 정)
 - 10mg(예상사용량 정)
 - 3차년도: 5mg(예상사용량 정)
 - 10mg(예상사용량 정)
- 20) 절대제정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가 (5mg: 원, 10mg: 원)