

## 약제 요양급여의 적정성 평가 결과

eszopiclone 1, 2, 3mg

(조피스타정, (주)휴온스)

**제형, 성분·함량:**

- 1병 중 eszopiclone 1, 2, 3mg

**효능 효과:**

- 불면증

**약제급여평가위원회 심의일**

**2019년 제8차 약제급여평가위원회: 2019년 8월 29일**

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2019년 7월 17일

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

## 가. 평가 결과

### □ 최종 결과

- 제약사가 ■■■원/1mg, ■■■원/2mg, ■■■원/3mg 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음

### ※ 2019년 제8차 약제급여평가위원회 평가결과

- 평가 금액 이하 수용 시 급여 적정성이 있음

- 신청품은 “불면증”에 허가받은 약제로, 신청품의 효과는 수면 잠복기 및 수면 효율 등의 지표에서 대체약제(zolpidem)와 유사하나, 소요비용이 고가로 비용효과적이지 않으므로 비급여함

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(■■■원/1mg, ■■■원/2mg, ■■■원/3mg) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(■■■원/1mg, ■■■원/2mg, ■■■원/3mg)이하를 수용할 경우 상한금액 협상 절차는 생략함

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “불면증”에 허가받은 약제로, 동일한 적응증에 허가받은 zolpidem tartrate가 등재되어 급여되고 있어 대체 가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 아니함

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 불면증 치료를 위해 Non-benzodiazepine 계열 약제로서 권장 용량은 1일 1회 1mg 용법으로 투여하는 약제임<sup>1)2)</sup>

- 신청품은 교과서<sup>3)4)5)</sup>에서 불면증에 Benzodiazepine receptor agonist이 GABA<sub>A</sub> 수용체와 결합하여 수면 작용을 일으키며, 새로운 치료로서 ‘Z-compound’라 불리는 zolpidem, zaleplon, zopiclone과 함께 zopiclone의 광학 이성질체로서 신청품(eszopiclone)을 언급하고 있음.

- 제 외국 가이드라인<sup>6)7)</sup>에서는 Z-drug 계열 약제를 불면증에 효과적이라고 언급하며, 성인 불면증의 수면 개시 및 유지 치료에 신청품과 zolpidem을 권고하고 있음



안전성을 평가한 결과,

- 1차 평가변수인 지속수면잠복기(latency to persistent sleep;LPS)은 모든 약물 치료군에서 위약 대비 유의하게 감소하였으며( $p<0.05$ ), 신청품 1mg 대비 2.5mg, 3mg, zolpidem 10mg에서 LPS가 유의하게 낮게 나타남( $p<0.05$ )
- 2차 평가변수인 수면 효율(sleep efficiency; SE)은 모든 약물 치료군에서 위약 대비 유의한 개선을 보였으며( $p<0.005$ ), 신청품 1mg 대비 2mg, 2.5mg, 3mg, zolpidem 10mg 투여 시 SE 개선이 유의하게 나타났으며( $p<0.05$ ), 잠든 후 깬(wake time after sleep onset;WASO)은 위약 대비 신청품 2.5mg, 3mg 투여 시 개선을 보였음( $p<0.02$ )
- 중추신경계 이상사례 발현 빈도는 zolpidem 10mg에서 23.4%, 신청품 용량에 따라 6.2~12.5%, 위약 대조군 7.9%로 나타났음

- [다용량 교차 대조 연구②]<sup>12)</sup> 일차성 불면증으로 진단받은 일본인 성인 환자( $n=72$ )를 대상으로 신청품 1, 2, 3mg, 활성대조군 zolpidem 10mg, 위약 대조군을 2일 투여 후 5일간 휴약하고 5회 교차투여하여 다기관, 무작위배정, 위약대조, 용량-반응 임상 시험으로 수면 유도 효과를 평가한 결과,

- 1차 평가변수인 지속수면잠복기(latency to persistent sleep;LPS)와 수면 잠복기(sleep latency)는 위약 대비 대부분의 투약군에서 유의한 개선을 보였으며( $p<0.001$ ; 신청품 1mg  $p<0.05$ ), LPS와 SL 모두 신청품에 선형 용량 반응 곡선을 보였음
- 2차 평가변수인 WASO, SE, TST, NA(number of awakenings)는 신청품 2, 3mg, zolpidem 10mg 투여군에서 유의한 개선을 나타냈음
- 이상 사례를 경험한 환자 비율은 위약대조군에서 16.9%, 신청품 1, 2, 3mg 투여군에서 22.9%, 23.2%, 26.5%를 나타내었으며, Zolpidem 10mg 투여 시 18.6%를 나타내었음

- 관련 학회에 따르면 수면 개시 및 수면 유지 장애를 치료하기 위해 신청품을 포함한 Z-drug 약물 치료가 고려되며, 동일 분류에 속하는 zolpidem과 가장 근접한 특성을 갖고 있어 대체관계에 있으며, 6개월 장기 투여에도 내성이 나타나지 않는다는 연구를 바탕으로 약물의 안전성을 확보했다는 의견을 제시함<sup>13)14)</sup>

#### ○ 비용 효과성 평가

- 식약처 허가사항, 급여기준, 임상진료지침 및 학회의견 등을 고려하여, 신청품의 대체약제로 zolpidem을 선정함.
- 신청품의 1일 투약비용은 ■■■원~ ■■■원으로, 대체약제 가중 투약비용인 ■■■원 대비 고

## 가임

- 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용<sup>15)</sup>은 ■■■원/1mg, ■■■원/2mg, ■■■원/3mg 임
- 약가협상생략기준금액<sup>16)</sup>은 ■■■원/1mg, ■■■원/2mg, ■■■원/3mg 임.

## ○ 재정 영향 검토

- 제약사 제출 예상 사용량<sup>17)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>18)</sup>은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원이 되고, 대체약제인 zolpidem 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원 증가될 것으로 예상됨<sup>19)</sup>.

## ○ 제외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본 약가집에 수재되어 있음

## References

- 1) 식약처 허가사항(2019.5.3.)
- 2) FDA(Initial U.S. Approval: 2004. Revised: 2018.12.) “LUNESTA® (eszopiclone)” : The recommended starting dose is 1mg.
- 3) Harrison’s Principles of Internal Medicine. 20e. 2018.
- 4) Goodman & Gilman’s: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13e. 2018.
- 5) Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach, 10e. 2017
- 6) British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders, 2010
- 7) ACP(American College of Physicians). 2016
- 8) Rösner S et al., Eszopiclone for insomnia Cochrane Database Syst Rev. 2018 Oct 10;10:CD010703.
- 9) Huedo-medina TB. et al..Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug. British Medical Association. 2012;345:e8343
- 10) Ancoli-Israel S. et al..A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia. Sleep. 2010 Feb;33(2):225-34
- 11) MK Erman, et al. A polysomnographic placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone relative to placebo and zolpidem in the treatment of primary insomnia.. J Clin Sleep Med. 2008 Jun 15;4(3):229-34
- 12) Uchimura N, et al. A randomized placebo-controlled polysomnographic study of eszopiclone in Japanese patients with primary insomnia. . Sleep Medicine. 2012;13(10):1247-53
- 13) 대한정신약물학회( )
- 14) 대한수면의학회( )
- 15) 대체약제 가중투약비용을 신청품의 2mg에 대응시키고 나머지 함량을 「약제의 결정 및 조정 기준」 [별표 1] 약제 상한금액의 산정, 조정 및 가산 기준 에 따라 함량 산식에 따라 산출함
- 16)
- 17) 제약사 제출 예상 사용량

	용량별 환자수 점유율	1차년도	2차년도	3차년도
조피스타정 1mg	%			
조피스타정 2mg	%			
조피스타정 3mg	%			

- 18) 절대제정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가
- 19) 재정 증감액 = (신청약가 - 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액) × 제약사 제시 예상 사용량