

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Buprenorphine 20,30,40mg (트랜스텍 패취 35,52.5,70 μ g/h, 한국먼디파마)

제형, 성분·함량 :

-buprenorphine 20mg/patch, 30mg/patch, 40mg/patch

효능 효과 :

- 비마약성 진통제에 반응하지 않는 중등도 및 중증의 암성 통증 완화. 이 약은 급성 통증의 치료에는 적절하지 않다.

약제급여평가위원회 심의일

2018년 제5차 약제급여평가위원회 : 2018년 3월 22일

- 식약처 허가일 : 2017년 2월 14일

- 결정신청일 : 2017년 9월 27일

- 암질환심의위원회 심의일 : 2018년 3월 7일

※ 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 “비마약성 진통제에 반응하지 않는 중등도 및 중증의 암성 통증 완화.”에 허가받은 약제로, 대체약제와 효과가 유사하고 소요비용이 대체약제와 동일가로 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(■■■■원/35 μ g/h, ■■■■원/52.5 μ g/h, ■■■■원/72 μ g/h) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “비마약성 진통제에 반응하지 않는 중등도 및 중증의 암성 통증 완화”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 fentanyl 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “비마약성 진통제에 반응하지 않는 중등도 및 중증의 암성 통증 완화”에 허가받은 패취제로, μ receptor에 partial agonist로 작용하는 마약성 진통제임.¹⁾
- 신청품은 교과서²⁾³⁾ 및 임상진료지침⁴⁾에서 “chronic pain”에 추천되고 있음.
 - 임상진료지침⁵⁾에 따르면, 신청품과 fentanyl은 opioid requirement가 stable한 환자에게 가장 적합하며, 신청품은 partial agonist에 속하기 때문에 renal impairment 환자나 투석중인 환자의 통증 치료에 좀더 적합하다고 언급함.
- 18세 이상의 중등도 및 중증 환자 중 신청품과 transdermal(TD) fentanyl⁶⁾, morphine, oxycodone, hydromorphone, methadone, 위약 등의 처치를 받은 환자를 대상으로⁷⁾ 신청품의 간접적인 pain intensity 효과비교를 위해 체계적 문헌고찰 및 네트워크 메타분석⁸⁾을 수행한 결과,⁹⁾
 - 신청품과 TD fentanyl의 pain intensity 비교 시 mean difference(MD)¹⁰⁾는 -5.21(95% CI; -19.67 to 9.26)이며 통계적으로 유의한 차이는 없었음.¹¹⁾ 또한 모르핀과 비교 시 통계적으로 유의한 차이가 있었음. (mean difference -16.20, 95% CI -28.92 to -3.48)
 - 신청품과 TD fentanyl의 이상반응 비교 시 nausea 발생은 fentanyl 투여군에서 유의하게 높음.(OR 4.66; 95% CI 1.07-20.39)
 - adverse event로 인한 약물중단은 신청품군보다 fentanyl군에서 유의하게 높음.(OR 5.94; 95% CI 1.78-19.87) 신청품과 morphine군을 비교했을 시에도 morphine 투여

군에서 약물 투여중단 발생이 유의하게 높음(OR 5.80, 95% CI 1.68 to 20.11)

- 중증 만성 암성 통증환자(n=189)를 대상으로 4주간 신청품 70mcg/h 3일 1회 투여군과 위약을 투여한 대조군을 비교한 다기관, 이중맹검, 무작위배정 3상 임상시험을 수행한 결과,¹²⁾
 - 1차 평가지표인 반응률¹³⁾ 평가결과 신청품군에서 74.5%, 위약군에서 50%의 반응률을 보였음.(p=0.0003)
 - 2차 평가지표인 환자의 pain intensity score의 baseline 대비 mean difference는 신청품에서 0.91±0.22(p<0.001), 위약에서 0.52±0.20(p<0.01)로 유의한 차이를 보였음.
- 중증 만성 암성 통증환자(n=157)를 대상으로 15일간 신청품 70mcg/h(n=37), 52.5mcg/h(n=41), 35mcg/h(n=41)와 위약(n=38) 투여군과 위약을 투여한 대조군을 비교한 다기관, 이중맹검, 무작위배정 3상 임상시험을 수행한 결과,¹⁴⁾
 - 1차 평가지표인 반응률¹⁵⁾에서 신청품은 35mcg/h, 52.5mcg/h, 70mcg/h 투여시 각각 36.6%, 47.5%, 33.3%였고 위약군은 16.2%였음. 35mcg/h, 52.5mcg/h는 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 나타내었음(p=0.032, p=0.003)
 - 2차 평가지표인 구제약물 용량은 신청품군 0.3mg/day, 위약군은 0.7mg/day 이었음(p=0.002). 연구 기간 전과 비교하여 신청품군의 구제약물 감소 정도는 평균 56.7%로, 이는 통계적으로 유의한 차이를 보임.(p<0.05)
- 이전에 NSAIDs 등 또다른 진통제를 투여한적이 있고 VAS 통증 점수가 100점 중 40점 이상인 만성 암성 통증환자(n=52)를 대상으로 9주간 신청품 35mcg/h 투여군(n=26)과 서방형 경구 모르핀 60mg/day 투여군(n=26)을 비교한 다기관, open-label, 무작위배정 3상 임상시험을 수행한 결과,¹⁶⁾
 - 1차 평가지표인 통증강도 평가¹⁷⁾ 시 종료시점에서 신청품은 대조군보다 통증감소에 효과적이었으며 통계적으로 유의한 차이를 보였음.(p<0.01)
 - 2차 평가지표인 average of interference with sleep 평가 시¹⁸⁾ 종료시점에서 신청품은 대조군보다 통증감소에 효과적이었으며 통계적으로 유의한 차이를 보였음.(p<0.01)
- 신청품과 같은 강력한 아편 유사제 투여가 필요한 중등도 및 중증의 암성 또는 비암성 통증환자(n=137)¹⁹⁾를 대상으로 15일간²⁰⁾ 신청품 35mcg/h(n=90)와 위약(n=47)을 비교한 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 평행군 3상 임상시험을 수행한 결과,²¹⁾
 - 1차 평가지표인 구제약물용량²²⁾에서 신청품은 위약군과 비교하여 통계적으로 유의하게 구제약물 투여량 감소를 나타냄.(신청품 -0.6mg vs placebo -0.4mg; p=0.03)
 - adverse events 비교 시 신청품군에서 54.4%, 위약군에서 42.6% 발생하였고 통계적 유의성은 없음.
- 관련 학회에서는 경구투여가 불편한 환자 등 환자의 상태를 고려하여 치료적 위치가 동

등한 패취제로 펜타닐 패취제가 신청품을 대체 가능하다고 언급하였음.

- 펜타닐 패취와 비교하여 이전에 마약성 진통제 투여 경험이 없는 환자에게 투여가 가능한 이점이 있으며, 의존성이 상대적으로 낮고 고령자 및 신장애 환자에게 용량조절 없이 사용될 수 있다고 언급함. 또한 펜타닐 패취제는 1매 당 3일마다 대체해야하지만 신청품은 1매 당 4일로 부착주기가 길어 환자의 편의성과 안정성 측면에서 상대적으로 유리하다는 의견임.²³⁾²⁴⁾

○ 비용 효과성

- 허가사항, 급여기준, 교과서, 임상진료지침, 학회의견 등을 참고하여, 동일 적응증인 암성통증에 허가받은 유사 약리기전 약물 transdermal fentanyl을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제와 유사하며, 신청품의 1일 소요비용은 [] 원으로, 대체약제 1일 투약비용인 [] 원과 동일가임.
 - 신청약가, 대체약제 가중평균가 및 약가협상생략기준금액을 반영한 신청약제의 용량별 단위 비용은 아래와 같음²⁵⁾.

용량	신청약가	대체약제 가중평균가	약가협상생략기준금액
35 μ g/h	[]	[]	[]
52.5 μ g/h	[]	[]	[]
70 μ g/h	[]	[]	[]

○ 재정 영향²⁶⁾

1) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수는²⁷⁾ 약 []명이며, 제약사 제출 예상사용량²⁸⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은²⁹⁾ 1차년도에 약 [] 원, 3차년도에 약 [] 원이 되고, fentanyl의 대체로 재정소요금액은 없음.³⁰⁾

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수는 약 []명이며, 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은³¹⁾ 1차년도에 약 [] 원, 3차년도에 약 [] 원이 되고, fentanyl의 대체로 재정소요금액은 없음.³²⁾
 - 신청품의 대상 환자수 및 연간 투여횟수, 투여기간, 시장 점유율 등에 따라 재정 영향은 변동될 수 있음.³³⁾

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 독일, 이탈리아, 스위스, 영국에 등재되어 있음.

Reference

- 2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018
- 2) Walsh: Palliative Medicine. 1st edition. Chapter 138. Opioids
- 3) Goldman Cecil 24th edition. Chapter 29. Pain- Buprenorphine, a partial agonist at the μ -opioid receptor and an antagonist at other opioid receptors, is available as a sublingual pill that is approved for the treatment of opioid addiction. A transdermal formulation is approved in Europe for the treatment of chronic pain.
- 4) Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines
- 5) Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines
- 6) 신청품과 동일한 제형은 transdermal fentanyl이 유일하며 그 외 투여 약제는 경구용 약제임.
- 7) Dosages appropriate for stage III of the WHO pain ladder
- 8) 본 분석은 총 14개의 수집문헌 중 시험군과 환자군을 무작위배정하기 전 통증 완화상태로 만드는 optimal dose를 맞추기 위하여 titration과정을 거친 문헌 6개를 제외하고 분석한 결과값임.
- 9) Robert et al. Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine versus fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain. Current Medical Research & Opinion 2012, 28(5), 833 - 845
- 10) 각 임상문헌의 Outcome 중 pain intensity는 meta analysis 시 모두 100mm VAS로 변환함. If mean difference <0: pain intensity decreases more with treatment compared with control
- 11) MD<0일 경우 pain intensity는 치료군(buprenorphine)에서 더 감소하는 경향을 의미함.
- 12) Poulain et al. Efficacy and Safety of Transdermal Buprenorphine: A Randomized, Placebo-controlled Trial in 289 Patients with Severe Cancer Pain. J Pain Symptom Manage, 2008
- 13) 반응률의 정의 : 1-10점으로 통증강도를 평가할 때 치료 마지막 6일동안 평균 통증 강도가 5점 미만인 경우 혹은 maintenance phase동안 구제약물을 평균 2정/일 이하로 사용한 경우
- 14) Sittle et al. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clinical Therapeutics, 2003
- 15) 반응률의 정의 : 치료 2일차부터 복용한 구제약물(buprenorphine 설하정 0.2mg)의 평균 개수가 1정/1일 이하이고 최소한 만족스러운 통증완화를 나타낸 환자
- 16) Pace et al. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. Frontier in Bioscience. 2007
- 17) Primary efficacy parameter was the evaluation of pain severity, recorded by the patients in the daily diaries using a 11-point Likert scale (0 = no pain; 10 = maximum possible pain)
- 18) Secondary efficacy parameters were the points reached by SF-MPQ regarding the weekly average of interference with sleep, obtained by the daily sleep diary and Patient's Global Impression of Change (PGIC). When patients waked up, they recorded in their diaries the information about pain and sleep related to the previous 24 hours.
- 19) 비암성통증 환자 92명, 암성통증 환자 45명
- 20) 1. Open run-in phase : days 1-6, 2. double-blind phase : days 7-15
- 21) Sorge et al. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain:results of a phase 3, multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study. Clinical Therapeutics, 2004
- 22) Buprenorphine 설하정의 평균 일일 용량
- 23) 대한마취통증의학회()
- 24) 대한암학회()
- 25) 신청약제는 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및

조정기준 제7조제7항에 따른 대체약제가중평균금액에 90%를 곱한 금액임

- 26) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 27) 2015-2017년도 암성통증 관련 상병코드로 청구한 환자 중 fentanyl을 처방받은 환자수의 결과값에 fentanyl 급여기준에 따른 비암성통증 환자에 해당하는 환자수를 감하여 연평균성장률(CAGR)을 반영한 후 당해년도(2018년도) 기준 대상 환자수를 산출함.

· 산출조건: 상병코드(비암성 통증 ①골관절염상병코드 : M13,14,15,16,17,19 ②하부요통 상병코드 : M40,41,42,43,45,46,47,48,49,50,51,53,54, ③신경병성통증 : G56~G63 ④만성궤장염 관련 : K86-87)

- 28) 제약사 제출 예상 사용량
- 29) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 용량별 약가
- 30) 재정증감액 = (신청약가-대체약제의 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량
- 31) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 용량별 약가
- 32) 재정증감액 = (신청약가-대체약제의 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량