

약제요양급여의 적정성 평가 결과

Desvenlafaxine succinate monohydrate(as desvenlafaxine 50mg) 75.87mg
 Desvenlafaxine succinate monohydrate(as desvenlafaxine 100mg) 151.77mg
 (프리스틱서방정 50,100밀리그램, 한국화이자제약주)

제형, 성분·함량 :

- 1정 중 desvenlafaxine succinate monohydrate(as desvenlafaxine 50mg) 75.87mg
- 1정 중 desvenlafaxine succinate monohydrate(as desvenlafaxine 100mg) 151.77mg

효능 효과 :

- 주요 우울증

약제급여평가위원회 심의일

2014년 제12차 약제급여평가위원회 : 2014년 11월 6일

- 급여기준자문위원회 : 2014년 10월 30일

※ 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 [redacted] 이하를 수용했으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2014년 제12차 약제급여평가위원회평가결과 : 비급여

- 신청품은 “주요 우울증” 에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 효과 차이가 있다고 보기 어려우나, 소요비용이 대체약제보다 고가로 비용 효과적이지 않으므로 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음.
 - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용 - 50mg: [redacted] 원/정, 100mg: [redacted] 원/정

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품 투여 대상 질환은 소수의 희귀질환 등에 해당하지 않고, 동일 적응증에 허가 받은 약제가 다수 등재되어 있어 대체가능성 등을 고려 시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 교과서에서 신청품은 SNRI(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor) 계열이며, venlafaxine의 활성대사물로서 항우울제로 언급됨¹⁾²⁾.
- 가이드라인에서 주요 우울증에 일차약제로 SSRI, SNRI등을 권고하며, SNRI 계열의 약제는 빠른 반응이 필요한 환자군 보다 심각한 우울증 혹은 통증을 동반한 우울증 환자에 추천됨. 또한 호주에서 SNRI 성분의 venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine을 일차 약제로 권고함³⁾⁴⁾⁵⁾.
- 주요 우울 장애(major depressive disorder)환자를 대상으로 신청품과 위약, venlafaxine과 위약 효과를 비교한 간접비교 메타분석 결과⁶⁾, primary outcome인 HAM-D17⁷⁾에서 신청품 투여군은 baseline 대비 평균 -2.8점 가량 유의한 개선 효과가 나타났음.(-3.72,-1.91; p<0.001) venlafaxine 투여군은 baseline 대비 평균 -2.6점 가량

유의한 개선 효과가 나타났음(-3.17,-2.05; $p < 0.001$)(MMRM analysis)⁸. 두 치료군의 평균차이값(mean difference)은 -0.27(95% CI -1.17,0.65)로 비열등성을 입증하였음(Bayesian analysis).

- 부작용은 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었으며 가장 흔한 부작용은 오심(nausea)이었음.
 - 이상반응으로 인한 복용중단은 신청품 투여군에서 약 9%, venlafaxine 투여군에서 약 16%이며 RR값은 통계적으로 유의하지 않았으나, 신청품 투여군에서의 복용중단율이 보다 낮은 경향을 보임(RR 0.86; 0.58,1.29; $p = 0.48$, RD -1.14, -0.08,0.00; $p = 0.06$).
- 주요 우울 장애 환자를 대상으로 신청품과 duloxetine의 효과를 비교한 systematic review 결과⁹, 통계적으로 유의한 치료효과 차이는 없음(OR 0.82, 95% CI 0.56 to 1.20, $p = 0.30$).
- 이상반응으로 인한 치료중단율은 신청품군이 통계적으로 유의하게 낮았음(OR 2.14, 95% CI 1.11 to 4.15, $p = 0.024$).
- 주요 우울 장애 환자를 대상으로 위약대조 임상시험의 체계적 문헌고찰을 수행한 결과¹⁰, 일차지표인 HAM-D17에서 위약대비 유의하게 개선되는 효과를 보임.
- 신청품 투여군에서 이상반응의 정도가 위약군과 유사하였음. 가장 흔한 이상반응은 오심(nausea)이었음.
- 주요 우울 장애 환자를 대상으로 위약대조 무작위 임상시험의 pooled analysis 결과¹¹, HAM-D17에서 신청품 투여군은 위약대비 유의하게 개선되는 효과를 보임. 중등증 환자군(치료군: -10.26 ± 0.24 vs 위약군: -8.87 ± 0.26 , $p < 0.001$), 중증 환자군(치료군: -11.91 ± 0.40 vs 위약군: -9.85 ± 0.42 , $p < 0.001$)
- 주요 우울 장애 환자를 대상으로 이중맹검, 위약대조, 무작위 임상시험의 integrated analysis 결과¹², HAM-D17에서 신청품 투여군은 위약대비 유의하게 개선되는 효과를 보임(치료군: -11.2 vs 위약군: -9.4, $p < 0.001$).
- 신청품 50mg 치료군은 위약군과 유사한 이상반응 발생률을 보였음. (치료군: 4.1% vs 위약군: 3.8%) 가장 흔한 이상반응은 구토, 다한증, 입마름, 졸음, 변비였음.
- 관련 학회에서 동일 계열(SNRI) 약물인 venlafaxine과 간접비교 결과, 효과면에서는 차이가 없지만 오심 등의 부작용이 적으며, Cochrane review에 의하면 duloxetine은 기존 항우울제와 효과 차이가 없음으로 보고됨. 신청품은 용량 조절이 필요하지 않아 복용 편의성을 높일 수 있으며 CYP2D6 대사 영향을 받지 않고, 간으로 대사되지 않아 타 약물과 함께 복용 시 신청품의 약물혈중농도가 일정한 장점이 있다는 의견임¹³¹⁴.

○ 비용 효과성

- 동일 적응증에 허가받은 동일 약리기전 약물인 venlafaxine, duloxetine, milnacipran을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 1일 소요비용 비교시 신청품은 [] 원¹⁵⁾, 대체약제 가중 소요비용은 [] 원으로서 신청품은 대체약제 대비 고가임.
 - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 50mg: [] 원/정, 100mg: [] 원/정¹⁶⁾임.

○ 재정 영향¹⁷⁾

- 신청약가 기준

- 해당적응증의 대상 환자수¹⁸⁾는 약 []명 이고, 제약사 제출 예상사용량¹⁹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁰⁾은 1차년도에 약 []원, 3차년도에 약 []원이 되고, venlafaxine, duloxetine, milnacipran의 대체로 재정소요금액²¹⁾은 1차년도에 약 []원, 3차년도에 약 []원으로 증가 될 것으로 예상됨²²⁾.

- 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상사용량²³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁴⁾은 1차년도에 약 []원, 3차년도에 약 []원이 되고, venlafaxine, duloxetine, milnacipran의 대체로 인한 재정증분은 없음.

※ 신청품의 대상 환자 수 및 투여일수, 신청품의 점유율 등에 따라 재정소요금액은 변동될 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국에 등재되어있음.

Reference

- 1) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e : Chapter 15. Drug Therapy of Depression and Anxiety Disorders
- 2) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 9e : Chapter 51. Major Depressive Disorder :Treatment
- 3) 근거중심 한국형 우울증 약물학적 치료지침-개정판(2012)
- 4) APA Guideline(American Psychiatric Association), Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition, 2010
- 5) CANMAT: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments(CANMAT) Clinical Guideline/ Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments & Canadian Psychiatric Association/2009
- 6) Kristina A. Coleman, et al. An indirect comparison of the efficacy and safety of desvenlafaxine and venlafaxine using placebo as the common comparator. CNS Spectrums (2012), 17, 131-141.
- 7) HAM-D17(17-item Hamilton Depression Rating Scale): 주요우울증 임상시험에서 약물 치료효과의 평가지표로 사용됨. (대한신경정신의학회())
- 8) Mixed model repeated measures analysis
- 9) Andrea Cipriani et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression 2012 Oct. the Cochrane collaboration
- 10) Liebowitz MR et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Desvenlafaxine 50mg/d for the Treatment of Major Depressive Disorder: A Systematic Review of Clinical Trials, Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2010; 12(3)
- 11) Papakostas GI et al, Efficacy of desvenlafaxine 50 mg compared with placebo in patients with moderate or severe major depressive disorder: a pooled analysis of six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Int Clin Psychopharmacol. 2013 Nov;28(6):312-21.
- 12) Michael E. Thase, et al. An Integrated Analysis of the Efficacy of Desvenlafaxine Compared with Placebo in Patients with Major Depressive Disorder. CNS Spectr. 2009; 14(3): 144-154
- 13) 대한정신약물학회()
- 14) 대한신경정신의학회()
- 15) 상용량 50mg 기준
- 16) 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.평가기준별첨 1.투약비용 산출 3.대체약제 가중평균가 3.3 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용 환산: 신청품의 함량이 여럿인 경우, 상용량이 되는 신청함량의 단위 비용을 산출하고 이를 기준으로 나머지 함량의 단위 비용을 산정 기준 나-(2)에 따라 환산하여 원/정이나, 제약사 신청가를 반영하여 산정함.
- 17) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 18) EDI 청구환자수 상병으로 대체가능약제(venlafaxine, duloxetine, milnacipran)를 청구한 보정 환자수.
- 19) 제약사제출 예상사용량 (1차년도: 정, 2차년도: 정, 3차년도: 정) 제약사는 1일 1회 복용법에 따라 신청품 50mg의 예상사용량을 기준으로 재정영향을 산출한 바, 100mg 사용량에 따른 재정변동의 가능성이 있음.
- 20) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 × 신청약가
- 21) 재정증감액 = 제약사 제시 예상사용량 × (신청품의 투약비용 - 대체약제의 투약비용)
- 22) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.
- 23) 제약사제출 예상사용량 (1차년도: 정, 2차년도: 정, 3차년도: 정) 제약사는 1일 1회 복용법에 따라 신청품 50mg의 예상사용량을 기준으로 재정영향을 산출한 바, 100mg 사용량에 따른 재정변동의 가능성이 있음.
- 24) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 × 대체약제 가중평균가