# 약제급여평가위원회 평가 결과

## lacosamide 50,100,150,200mg

## (빔스크정50,100,150,200밀리그램, 에스케이케미칼(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 정중 lacosamide 50,100,150,200mg

☐ **효능 효과 :**

- 16세 이상의 간질 환자에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분 발작 치료의 부가요법

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

**2016년 제16차 약제급여평가위원회 : 2016년 12월 15일**

※ 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 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(50mg: [redacted]원/정, 100mg: [redacted]원/정, 150mg: [redacted]원/정, 200mg: [redacted]원/정) 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2016년 제 16차 약제급여평가위원회 평가결과: 비급여

- 신청품은 “16세 이상의 간질 환자에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분 발작 치료의 부가요법”에 허가받은 약제로, 임상적 유용성에서 대체약제 대비 유사하나, 투약비용이 대체약제 대비 고가로 비용효과성이 불분명하므로 비급여함.

- 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(50mg: [redacted]원/정, 100mg: [redacted]원/정, 150mg: [redacted]원/정, 200mg: [redacted]원/정) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액 (대체약제 가중평균가의 90% (50mg: [redacted]원/정, 100mg: 원/정, 150mg: [redacted]원/정, 200mg: [redacted]원/정)[1] 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

○ 급여 기준(안)

- 허가사항 범위 내에서 인정함.

| 구분 | 세부인정기준 및 방법 |
|---|---|
| [일반원칙]<br>경구용<br>항전간제 | 허가사항 중 간질에 투여하는 경우에는 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.<br>- 아 래 -<br>가. 투여시기(생략)<br>나. 병용요법<br>1) 단독약물의 최고 용량에 발작이 충분히 조절되지 않거나, 부작용으로 증량이 어려울 때 작용기전이 다른 약제의 병용을 고려함.<br>2) 난치성 간질 등에는 최대 4종 이내 병용투여를 인정하며, 4종 초과 시 투여소견서를 첨부하여야 함.(※Pregabalin을 항전간제 목적으로 사용할 경우 병용개수에 포함됨)<br>다. 투여 중단(생략)<br>(고시 제2013-127호, ’13.9.1.) |

※ 급여기준(안)은 급여로 평가된 경우에 한하여 적용되며, 향후 재평가 또는 재결정 신청 시에는 변동될 수 있음.

## 나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 "16세 이상의 간질 환자에서 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분 발작 치료의 부가요법"으로 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 항전간제(topiramate, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine등)가 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 voltage-gated sodium channel의 느린 불활성화(slow inactivation)를 촉진하여 과흥분성 뉴런 멤브레인(hyperexcitable neuronal membrane)을 안정화시키는 항전간제로[2], 혈장단백 결합률이 15% 미만이고, CYP450이 아닌 다른 효소에 의해 대사되어 다른 약제와의 약물상호작용 가능성이 적은 약제로[3], 교과서 및 임상진료지침에서 언급되고 있음.[4][5][6][7]

- 약물내성의 부분발작을 가지고 있는 환자를 대상으로 이중맹검, 위약대조군, 최소 8주이상의 부가요법을 사용하여 평가한 RCT에 대해 체계적 문헌 고찰 및 네트워크 메타분석을 실시한 결과[8], lacosamide를 투여한 환자군이 위약군 대비 발작빈도 50% 감소정도의 RR(risk ratio)값은 1.70(95%CI 1.38-2.10), 발작 없는 상태의 RR값이 2.50(95%CI 0.85-7.34), 부작용으로 인한 중도탈락의 RR값은 1.88(95%CI 1.40-2.52)로 해당하는 모든 RR값은 용량이 올라감에 따라 커지는 양상을 보임.
  - lacosamide는 부작용으로 비정상동시협응(RR 6.12, 99% CI 1.35-27.77), 복시(RR 5.29, 99%CI 1.97-4.23), 어지러움증(RR 3.53, 99% CI 2.20-5.68), 구역질(RR 2.37, 99% CI 1.23-4.58), 구토(RR 3.49, 99%CI 1.43 to 8.54)와 유의미하게 연관되어 있으며 두통, 피로, 졸음, 안구진탕증 등의 부작용과는 유의미하게 연관되어있지 않음.

- 2세 이상의 약제내성 부분발작 진단을 받은 10명 이상의 환자에 부가요법으로 최소 8주이상 항전간제(oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate, gabapentin, pregabalin, levetiracetam, tiagabine, zonisamide, eslicarbazepine, lacosamide)를 투여한 맹검, 위약대조군 혹은 다른 항전간제를 대조군으로 한 RCT에 대하여 메타분석을 실시한 결과,[9] 각각의 항전간제는 위약대비 유의미하게 반응률이 높았음(OR 2.08-4.31).
  - 항전간제들간의 간접 비교를 실시한 결과, lacosamide군은 다른 항전간제들과

비교하여 낮은 반응률(OR 0.66, 95%CI 0.48-0.92)를 나타냈음. 그러나 절대측정치를 기반으로 한 반응률에서는 다른 항전간제와 큰 차이가 없음[10](NNT 0.84, 95%CI 0.35-1.31). 중도탈락률(OR 1.24 95%CI 0.85-1.81)은 다른 항전간제들과 유의한 차이가 없음.

- 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 16-70세의 부분발작 환자(n=556)를 대상으로 위약, lacosamide 400mg, lacosamide 600mg, 투여군을 1:2:1의 비율로 무작위 배정, 이중맹검 임상시험[11]을 수행한 결과 baseline에서 maintenance period까지 발작빈도 평균 감소 비율(ITT)은 위약대비 lacosamide 400mg군에서 21.6%(95%CI 6.3-34.5, p=0.008), 600mg군에서 24.6% (95%CI 7.8-38.3, p=0.006) 발작빈도를 더 많이 감소시켰음.
  - 50% 이상 발작빈도가 감소한 환자의 비율도 lacosamide군 400mg(38.3%), 600mg군(41.2%)이 위약대조군(18.3%)에 비하여 통계적으로 유의(p<0.001)하게 더 높은값을 나타내고 있으며, 치료기간중 모든 부작용은 두통 이외 용량의존적임.
- 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 16-70세의 부분발작 환자(n=584)를 대상으로 1:1:1의 비율로 lacosamide 200mg/day, 400mg/day, 위약군으로, 무작위배정, 이중맹검 임상시험[12]을 수행한 결과, 1차 지표에 해당하는 baseline에서 maintenance period까지 발작 빈도의 감소 비율은 lacosamide 200mg/day, 400mg/day 투여군이 위약군 대비 각각 14.4%, 15.0%(95% CI 2.2-25.1 p=0.02) 더 많이 감소하였으며, 50%이상 반응한 환자 비율(ITT)도 lacosamide 200mg/day (35.0%, p=0.07)군, 400mg/day군 (40.5%, p=0.01)이 위약군(25.8%) 대비 큰 값을 나타냈으나 200mg군은 통계적으로 유의하지 않음.
  - 대부분의 부작용은 경미하거나 중간정도의 수준이며, 용량의존적으로 가장 많이 보고된 부작용은 현기증, 구역, 구토임.
- 2차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 18-65세의 부분발작 환자(n=542)를 대상으로 1:1:1:1의 비율로 lacosamide 200, 400, 600mg/day 투여군과 위약군으로 무작위배정, 이중맹검 임상시험[13]에서 1차 지표에 해당하는 baseline에서 maintenance까지의 발작 빈도의 평균 감소 비율이 lacosamide 400, 600mg/day군에서 위약대비 각각 28.4%(p=0.0023), 21.3% (p=0.0084) 더 많이 감소함.
  - baseline에서 maintenance까지 50%이상 발작 빈도가 감소한 환자의 비율은 lacosamide 400, 600mg/day군에서 각각 41.1% (p=0.0038), 38.1%(p=0.0141)로 위약군(21.9%) 대비 통계적으로 유의하게 차이남. 대부분의 부작용은 경미하거나 중간정도의 수준이며 가장 많은 부작용이 발생한 치료군은 lacosamide 600mg/day 투여군임.
- 관련 학회의견[14]에 따르면 허가사항, 급여기준, 국내외 가이드라인, 다양한 임상

연구 문헌들을 고려시 기존의 항경련제들과는 다른 작용기전을 가지고 있어서 부가요법으로 투여시 추가적인 항경련 효과를 보일수 있으며 어지러움증 외에 인지기능장애, 기분장애 등의 부작용이 없으므로 기존 항경련제들에 비하여 더 안전하다는 의견을 회신해왔음.

○ 비용 효과성

- 교과서, 가이드라인, 학회의견 등을 고려하여, “topiramate, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, zonisamide, pregabalin, gabapentin, vigabatrin"를 신청품의 대체약제로 선정함.

- 신청품은 비교약제와의 간접비교 메타분석[15] 자료에서, 50%이상 발작이 감소한 환자의 비율, 발작없는 시간의 비율, 중도탈락율의 지표에서 대체약제 (topiramate, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, zonisamide, pregabalin, gabapentin, vigabatrin)대비 치료효과가 유사하나, 일일 투약비용 비교시 신청품은 [redacted]원, 대체약제 가중 일일투약비용은 [redacted]원으로 신청품은 대체약제 대비 고가로 비용효과성이 불분명함.
  - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 50mg: [redacted]원/정, 100mg: [redacted]원/정, 150mg: [redacted]원/정, 200mg: [redacted]원/정임.
  - 신청품의 약가협상생략기준금액은 50mg: [redacted]원/정, 100mg: [redacted]원/정, 150mg: [redacted]원/정, 200mg: [redacted]원/정임.[16]

○ 재정 영향[17]

(가) 신청약가 기준

- 해당 적응증에서 신청품의 대상 환자 수[18]는 [redacted]명이고, 제약사 제출 예상사용량[19]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 [redacted]원이 되고[20], 대체 약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원 증가될 것으로 예상됨[21].

(나) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격 기준

- 제약사 제출 예상사용량[22]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고[23], 대체 약제의 대체로 인한 재정증감분은 없을 것으로 예상됨.

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

변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국, 미국, 일본에 등재되어있으며, 일본(50mg,100mg)을 제외한 모든 국가가 4가지 함량이 등재되어 있음.

## Reference

1) 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라 대체약제 가중평균금액에 90%를 곱한 금액
2) EMEA Product Information, Mechanism of Action
3) EMEA Product Information, Pharmacokinetic properties
4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th, Chapter 445(Seizures and Epilepsy)
5) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th, Chapter 21(Pharmacotherapy of the Epilepsies)
6) Martindale, 38th edition
7) NICE guideline, Epilepsies: diagnosis and management, 11 January 2012
8) Weston J et al. Lacosamide add-on therapy for partial epilepsy (Review). 2015
9)Costa et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Epilepsia. 2011 Jul;52(7):1280-91.
10) lacosamide의 시험에서의 위약군의 반응률이 다른 항전간제들의 시험과 비교하여 22.6%정도 크게 나타나게 되어 도출된 결과로 분석시 기저위험에 대한 고려가 필요함.
11) Steve Chung et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial onset seizures: a randomized controlled trial. Epilepsia 2010 51(6):958-67.
12) Peter Halasz et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures:Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. Epilepsia. 2009 50(3):443-453.
13) Elinor Ben-Menachem et al. Efficacy and Safety of Oral Lacosamide as Adjunctive Therapy in Adults with Partial-Onset Seizures.Epilepsia. 2007 48(7):1308-1317.
14) 대한뇌전증학회([redacted])
15) Costa et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Epilepsia. 2011 Jul;52(7):1280-91.
16) 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라 대체약제 가중평균금액에 90%를 곱한 금액
17) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
18) 2013-2015년 G40(뇌전증), G41(뇌전증지속상태)상병으로 대체약제를 청구한 환자수의 연평균성장률을 반영하여 당해연도(2016년)를 기준으로 산출함
19) 제약사제출 예상사용량 1차년도: [redacted]정 2차년도: [redacted]정, 3차년도: [redacted]정
20) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 × 신청가
21) 재정증감액=(신청품의 소요비용-대체약제의 소요비용) x 제약사 제시 예상사용량
22) 제약사제출 예상사용량 1차년도: [redacted]정 2차년도: [redacted]정, 3차년도: [redacted]정
23) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 × 대체약제가중평균가