도네리온패취87.5,175밀리그램 등((주)셀트리온 등 2개사)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1매 중 donepezil 87.5mg, 175mg
제형 및 성상	흰색 내지 미백색의 지지체와 엠보싱 처리된 모서리가 둥근 사각형의 피복체가 부착된 패취
효능·효과	알츠하이머형 치매증상의 치료
용법·용량	이 약 1매 (87.5mg/25cm^2)를 1주 2회 (3일과 4일 간격을 교대로) 취침 전 등에 부착하여 투여를 시작하며, 4-6주간은 1매 (87.5mg/25cm^2)를 투여하도록 한다. 이 기간 동안의 이상반응에 대한 주의 깊은 모니터링과 임상적 반응을 평가한 후 1매 (175mg/50cm^2) 1주 2회 투여로 증량할 수 있다. 경구용 약물에서의 전환 ◯ 도네페질 경구용 약물을 투여받은 환자는 다음과 같이 패취로 전환할 수 있고, 패취로 전환하는 첫날은 경구용 약물과 패취를 같이 사용하도록 한다. ▪ 1일 5mg 용량의 경구용 도네페질: 이 약 패취 1매 (87.5mg/25cm^2) ▪ 1일 10mg 용량의 경구용 도네페질: 이 약 패취 1매 (175mg/50cm^2) (이하 생략)
의약품 분류	119(기타의 중추신경용약) / 전문의약품
품목허가일	2021년 11월 5일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성[1)2)3)]

○ 치매는 후천적 뇌질환에 의한 다발성 인지장애가 일상생활의 장애를 일으키는 상태로 가장 대표적인 치매의 원인질환은 알츠하이머병으로 전체 치매의 60-70% 정도를 차지하며 발병 후 지속적으로 진행하는 경과를 취하기 때문에 진행성(퇴행성, 비가역성) 치매로 분류함

○ 알츠하이머병이 진행되면 뇌 속에서 여러 가지 신경전달물질의 변화가 일어나는데 그 중 인지기능과 관계가 깊은 것이 아세틸콜린으로 알츠하이머병 환자의 뇌 속 아세틸콜린 양이 정상인에 비해 많이 감소하고 콜린신경세포의 숫자도 적음

○ 알츠하이머병 환자에서 떨어진 콜린 기능을 강화시키는 방법에는 현재까지는 콜린분해효소를 억제시켜 아세틸콜린 양을 증가시키는 아세틸콜린 분해효소 억제제가 있으며, 그 외 학습이나 신경세포의 독성에 관여하는 흥분성 뇌신경 전달물질인 글루타메이트와 관련된 NMDA 수용체를 차단하여 치료효과를 내는 메만틴도 사용되고 있음

(2) 약제 특성

○ 신청품은 알츠하이머병 환자의 뇌 속 일반적으로 감소되어 있는 아세틸콜린(acetylcholine)을 분해하는 효소 콜린에스테라제 억제제(ChEIs)로 기존 경구 제형을 패취제 제형으로 바꾼 개량 신약[4)]임

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 국내에서 개발된 개량 신약으로 교과서[5)6)7)] 및 가이드라인[8)9)]

---

1) 한국형 치매 임상진료지침 소개 J Korean Med Assoc 2011 August; 54(8): 861-875

2) 치매의 임상적 접근, 대한치매학회 2.분류 및 임상진단기준과 생물학적 정의

3) 대한민국 치매현황 2020. 보건복지부, 중앙치매센터

4) 신청품의 식약처 허가증

5) 대한치매학회. 치매 임상적 접근 2020

6) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. Chapter 25. Dementia

7) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e, 2018 Chapter 10: Anticholinesterase Agents

8) Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers NICE guideline Published: 20 June 2018

9) John T O'Brien et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British

에서는 신청품과 동일 성분 및 제형의 약제에 대해서는 언급이 없지만 성분인 도네페질에 대해서 알츠하이머병 환자에서 떨어진 콜린 기능을 강화시키는 방법 중 현재까지는 콜린분해효소 억제제(도네페질, 리바스티그민, 갈란타민)가 가장 효과가 좋다고 언급하며, 경증, 중등도 알츠하이머 병에 각 약제를 같은 수준으로 권고함

- 아세틸콜린분해효소 억제제를 복용하고 있는 환자들의 경우 부작용 프로파일, 약물 순응도, 약물 상호작용 등에 따라 다른 아세틸콜린분해효소 억제제가 처방될 수 있음
- 중증 치매의 경우에는 메만틴을 추가로 투약해야 하며 중등도 치매 시 메만틴을 추가하는 것을 고려할 수 있음

(4) 임상시험 결과

○ 경증 및 중등증 알츠하이머병 환자(n=399)를 대상으로 도네페질 패취제의 치료효과와 안전성을 비교한 다국가, 다기관, 무작위배정, 양측눈가림, 활성약 대조 제 3상 임상시험으로 1차 평가지표는 도네페질 패취와 도네페질 경구제를 각각 시험약, 대조약으로 24주간 투여한 후, ADAS-cog로 평가되는 인지기능 개선 효과에 대해 대조약 대비 시험약의 비열등함을 평가함[10)]

- 1차 평가지표인 투여 환자들에서 기저치 대비 24 주 시점의 ADAS-cog Scores 변화는 시험군(IPI-301)에서 [redacted]±[redacted], 대조군(Aricept Tablet)에서 [redacted]±[redacted]로서, 치료군간 차이는 유의하지 않았고 (p=[redacted]) 95% 양측 신뢰구간은 ([redacted], [redacted])로서 상한치가 비열등성 기준([redacted])보다 작아 미리 설정한 비열등성 판정 기준을 만족함

○ 경증 및 중등증 알츠하이머병 환자(n=75)를 대상으로 아세틸콜린분해효소 억제제(도네페질 경구제, 리바스티그민 패취제, 갈란타민 경구제) 간의 치료효과와 안전성을 비교한 전향적, 종단, 무작위배정, 공개연구에서 각 약제를 투여한 후 6개월, 12개월 후 ADAS-cog 등으로 평가되는 인지기능 개선 효과에 대해 평가함[11)]

- 1차 평가지표인 ADAS-cog 점수에 대해 기저치 대비 6개월 시점의 ADAS-cog Scores는 도네페질 경구제, 리바스티그민 패취제, 갈란타민 경구제 각각 16.6±5.9, 17.2±3.8, 16.6±6.9를 보였고 12개월 시

Association for Psychopharmacology Journal of Psychopharmacology. 1-22

10) [redacted]

11) Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra, 2015,5:135-146

점의 ADAS-cog Scores는 각각 16.5±8.0, 16.5±4.1, 18.6±7.2 보였으며 각 군간의 임상적으로 유의한 차이는 보이지 않음

(5) 학회의견

○ 관련 학회[12)13)]에서는 신청품은 임상시험결과보고서를 통해 동일성분의 경구제형과 비교 시 비열등성을 만족하였고 안전성 측면에서 양호한 결과를 보인 약제임. 알츠하이머병 환자에게 연하장애의 유병률이 높고, 경구제 복용 시 나타나는 부작용에 의해 지속적인 약물 투여가 어려운 경우 패취제 선택을 고려하게 되는데 기존 약제인 리바스티그민 패취는 1일 1회 부착하나 신청품의 경우 1주일에 2회 적용함으로써 복약순응도 면에서 장점이 있음

○ acetylcholine esterase 억제제 간에는 유의한 임상적 차이는 없으며 신청품은 임상에서 가장 많이 사용하는 acetylcholine esterase 억제제 중 가장 빈번하게 사용되며 위장관계 이상반응이 낮다고 알려진 도네페질 경구제를 패취제로 전환한 약제로 신청품의 급여화는 필요하다는 의견을 제시함

(6) 진료상 필수 여부: 해당 없음

(7) 급여기준 검토결과

○ 약제급여기준 소위원회(일자: 2022년 4월 22일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[119] Donepezil제제(품명: 아리셉트정, 아리셉트에비스정, **도네리온패취, 도네시브패취** 등)	1. 각 약제별 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함 - 아 래 - 가. 투여대상 1) 5mg, 10mg 경구제 및 87.5mg, 175mg 패취제 가), 나) 조건을 동시에 충족하는 알츠하이머 형태(뇌혈관 질환을 동반한 알츠하이머 포함)의 경증(mild), 중등도(moderate), 중증(severe) 치매증상 가) 간이정신진단검사(MMSE; Mini Mental State Exam) 26점 이하 나) 치매척도검사 (1) CDR(Clinical Dementia Rating) 1～3 또는 (2) GDS(Global Deterioration Scale) stage 3～7 2) 23mg 경구제

12) 대한치매학회([redacted]), 대한신경과학회는 대한치매학회의 의견과 동일하다고 회신함

13) 대한노인정신의학회([redacted])

	가), 나) 조건을 동시에 충족하는 알츠하이머 형태(뇌혈관 질환을 동반한 알츠하이머 포함)의 중등도·중증 치매증상 가) 간이정신진단검사(MMSE; Mini Mental State Exam) 20이하 나) 치매척도검사 (1) CDR(Clinical Dementia Rating) 2～3 또는 (2) GDS(Global Deterioration Scale) stage 4～7 나. 평가방법 6-12개월 간격으로 재평가하여 계속투여 여부를 결정하며, 재평가에서 MMSE의 경우에는 26점(5mg, 10mg경구제, **87.5mg, 175mg 패취제**) 또는 20점(23mg)을 초과하여도 지속 투여를 인정함. ○ 다만, MMSE 10점 미만이고 CDR 3 (또는 GDS 6～7)인 중증 치매인 경우, 6-36개월 간격으로 재평가할 수 있음. ○ 노인장기요양보험법령에 따른 장기요양 1등급인 경우, 장기요양인정 유효기간까지 재평가없이 계속투여 여부를 결정할 수 있음(「노인장기요양보험법」 제17조의 장기요양인정서를 제시해야 함). 2. 동 제제와 Memantine경구제 병용 시 알츠하이머 형태(뇌혈관 질환을 동반한 알츠하이머 포함)의 중등도·중증 치매증상으로 각 약제의 급여기준에 적합한 경우 요양급여를 인정함. 3. 동 제제와 Ginkgo biloba extract제제 병용 시 각 약제의 허가사항 범위 내에서 투약비용이 저렴한 1종의 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7 국가에 등재되어 있지 않음