온젠티스캡슐50밀리그램(오피카폰)(에스케이케미칼(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	opicapone 50mg
제형 및 성상	50mg: 노란색의 가루가 든 어두운 파란색 경질캡슐
효능・효과	레보도파/도파 탈탄산효소 억제제(DDCI) 표준요법으로 증상이 개선되지 않는 운동동요증상을 동반한 파킨슨 증후군 환자에 대하여 레보도파/도파 탈탄산효소 억제제(DDCI)의 보조치료제
용법・용량	1. 이 약의 권장용량은 1일 1회 50mg이다. 이 약은 취침 전에 레보도파/도파 탈탄산효소 억제제(benserazide 또는 carbidopa)를 복용하고 1시간이 지난 시점에 경구 투여 한다. 이 약을 투여하기 1시간 전부터 1시간 후까지 공복상태를 유지한다. 2. 파킨슨병 치료제의 용량 조절 이 약은 레보도파의 효능을 증강시키므로 레보도파 관련 도파민성 부작용 즉 운동이상증, 환각, 구역, 구토 및 기립성저혈압을 감소시키기 위해서는 이 약 투여초기 1 일에서 1 주일이내에 간혹 레보도파의 용량을 조절할 필요가 있다('2. 신중투여'항 참고). 3. 이 약의 복용을 잊었을 경우 이 약의 복용을 잊었을 경우, 다음 복용을 예정대로 복용한다. 놓친 용량을 보충하기 위해 권장량을 초과하여 투여해서는 안된다. 4. 고령자 : 고령자에 대한 이 약의 용량조절은 요구되지 않는다('8. 전문가를 위한 정보'항 참고). 85 세 이상의 고령자에 대해서는 임상적 경험이 제한적이므로 주의해서 투여해야 한다. 5. 소아 : 소아에 대한 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 6. 신장애 환자 : 이 약은 신장으로 배설되는 양이 낮아('8. 전문가를 위한 정보'항 참고) 신장애 환자에 대한 이 약의 용량조절은 요구되지 않는다. 7. 간장애 환자 : 경증의 간손상 환자(Child-Pugh A)에 대한 이 약의 용량조절은 요구되지 않으며, 중등도 간손상 환자(Child-Pugh B)에 대한 이 약의 임상적 경험은 제한적이므로 투여 시 용량조절

	이 필요할 수 있다. 중증의 간손상 환자(Child-Pugh C)에 대한 임상적 경험은 없으므로 이 약의 사용은 권장되지 않는다('8. 전문가를 위한 정보'항 참고).
의약품 분류	전문의약품
품목허가일	2019년 11월 26일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 파킨슨병은 뇌의 흑색질에서 도파민(dopamine)을 생산하는 신경세포가 줄어들어 발생하는 만성 진행성 퇴행성 신경계질환으로 진전(떨림), 근육 강직, 서동 등의 운동장애 및 치매, 불안 등의 비운동장애를 동반함.

○ 파킨슨병의 치료의 부작용은 운동성 부작용과 비운동성 부작용으로 나뉨.

- 운동성 부작용에는 운동성 동요, 이상운동증 등이 있으며 비운동성 부작용에는 행동 장애, 저혈압, 위장관 이상 등이 있음.
- 운동성 동요는 levodopa 사용 중에 농도가 떨어지면서 파킨슨병 증상이 다시 나타나는 증상으로 levodopa의 흡수 장애, 도파민 저장 능력 퇴화, 도파민성 신경계 손상, 도파민 감수성 변화가 원인임.

▢ 가이드라인

○ NICE guideline: Parkinson's disease in adults (published July 2017)

[운동 증상의 약물치료]

- 1차 치료
  - 운동 증상이 삶의 질에 영향을 주는 초기 단계 환자에게 levodopa 투여
  - 운동 증상이 삶의 질에 영향을 주지 않는 초기 단계 환자에게 levodopa, dopamine agonist, MAO-B inhibitor 투여 가능
- 운동 증상의 보조 치료
  - levodopa 투여로도 운동 장애나 운동 동요 증상이 나타나면 환자의 개별적 특성 및 기전별 장단점을 고려하여 non-ergot-derived dopamine agonist, MAO-B inhibitor, COMT inhibitor를 보조적으로 투여

<기전별 특성>

	Dopamine agonists	MAO-B inhibitors	COMT inhibitors	Amantadine
운동 증상	개선	개선	개선	근거 없음
일상생활운동	개선	개선	개선	근거 없음
Off time	더 감소	감소	감소	관련 연구 없음
부작용	중등도	다소 적음	다소 많음	관련 연구 없음
환각증상	높음	낮음	낮음	관련 연구 없음

※Choice of initial pharmacological therapy in Parkinson's disease(NICE)

Table 7.1 Options for initial pharmacotherapy in early PD

	First-choice option	Symptom control	Possible risk of side effects	
			Motor complications	Other adverse events
Levodopa	✓	+++	↑	↑
Dopamine agonists	✓	++	↓	↑
MAOB inhibitors	✓	+	↓	↑
Anticholinergics	×	Lack of evidence	Lack of evidence	Lack of evidence
Beta-blockers	×	Lack of evidence	Lack of evidence	Lack of evidence
Amantadine	×	Lack of evidence	Lack of evidence	Lack of evidence

+++ = Good degree of symptom control.
++ = Moderate degree of symptom control.
+ = Limited degree of symptom control.
↑ = Evidence of increased motor complications/other adverse events.
↓ = Evidence of reduced motor complications/other adverse events.

Table 7.4 Options for adjuvant pharmacotherapy in later PD

Adjuvant therapy for later PD	First-choice option	Symptom control	Possible risk of side effects	
			Motor complications	Other adverse events
Dopamine agonists	✓	++	↓	↑
COMT inhibitors	✓	++	↓	↑
MAOB inhibitors	✓	++	↓	↑
Amantadine	×	NS	↓	↑
Apomorphine	×	+	↓	↑

+++ = Good degree of symptom control.
++ = Moderate degree of symptom control.
+ = Limited degree of symptom control.
↑ = Evidence of increased motor complications/other adverse events.
↓ = Evidence of reduced motor complications/other adverse events.
NS = Non-significant result.

○ Canadian guideline for parkinson disease, 2nd edition[1)]

- PHARMACOLOGIC THERAPY FOR MOTOR SYMPTOMS IN EARLY PARKINSON DISEASE
  - dopamine agonist는 파킨슨 질환의 초기 치료에 사용됨
  - ergot-derived dopamine agonist(bromocriptine)은 1차 치료에 사용될 수 없음
  - monoamine oxidase B inhibitors는 파킨슨 질환의 초기 치료에 사용 가능함.
  - amantadine을 파킨슨 초기 치료에 사용할 근거는 불충분함
  - 항콜린제는 파킨슨의 1차 치료로 사용해서는 안 됨
- PHARMACOLOGIC THERAPY FOR MOTOR SYMPTOMS IN LATER PARKINSON DISEASE
  - catechol-o-methyl transferase inhibitors(entacapone)과 monoamine oxidase B inhibitors(rasagiline)은 motor fluctuation(운동 동요)이 있는 파킨슨 후기 환자의 off-time을 줄이는 데에 사용될 수 있음
  - dopamine agonist(pramipexole, ropinirole)은 운동 동요 증상 조절에 사용됨

Table 5. Potential benefit and harms of initial Parkinson disease medication options

	Levodopa	Dopamine agonists	MAO-B inhibitors
Motor symptom improvement	+++	++	+
Motor complications	+++	++	+
Specific adverse events*	++	+++	+

Note: MAO-B = monoamine oxidase B.
*Impulse control disorders, excessive sleepiness, and hallucinations.

1) Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. CMAJ 2019.e

Table 4. Medications for treatment of *de novo* patients (rating of evidence)

Class	Examples
MAO-B inhibitors	Rasagiline (grade: A) Selegiline (grade: A)
Dopamine agonists	Pramipexole (grade: A) Ropinirole (grade: A) Rotigotine transdermal patch (grade: A) Bromocriptine
Levodopa	Levodopa-carbidopa immediate-release (grade: A) Levodopa-benserazide immediate-release (grade: A)
Amantadine	(grade: D)
Anticholinergics (should not be used as first-line treatment)	Benztropine (grade: B) Trihexyphenidyl (grade: B)

Note: MAO-B = monoamine oxidase B.

(2) 약제 특성

○ 신청품은 “레보도파/도파 탈탄산효소 억제제(DDCI) 표준요법으로 증상이 개선되지 않는 운동동요증상을 동반한 파킨슨 증후군 환자에 대하여 레보도파/도파 탈탄산효소 억제제(DDCI)의 보조치료제”에 허가받은 약제임.

- 신청품은 entacapone과 같은 COMT inhibitors (Catechol-o-methyltransferase inhibitor)로서 levodopa가 3-O-methyldopa로 분해되는 속도를 감소시켜 levodopa의 혈중 농도를 유지시킴으로써 off time[2]을 줄이고 on time[3]을 늘리는 효과가 있음.
- 동일 기전 약제로 다회 복용해야 하는 entacapone과 달리 신청품은 COMT와 결합 후 해리되는 속도가 느려 1일 1회 복용이 가능함[4]. 국내에 허가되지 않았으나 동일 계열 약제로 간독성을 일으키는 tolcapone과 달리 심각한 부작용이 없는 약물임[5].

---

2) 시간이 흐르면서 levodopa의 약효가 줄어들면서 파킨슨 증상이 다시 나타나는 시간

3) levodopa로 파킨슨 증상이 충분하게 조절되는 시간

4) Palma PN, Bonifácio MJ, Loureiro AI, et al. Computation of the binding affinities of catechol-O-methyltransferase inhibitors: multisubstate relative free energy calculations. J Comput Chem. 2012;33(9):970-86.

5) Raquel N et al, International Review of Neurobiology, 2017

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 교과서[6][7][8] 및 가이드라인[9][10]에서 신청품은 레보도파/도파 탈탄산효소 억제제(DDCI) 표준요법으로 증상이 개선되지 않는 운동동요 증상을 동반한 파킨슨 증후군 환자에게 권고됨.

(4) 임상시험 결과

▢ **신청품의 문헌으로 무작위배정 비교 임상 시험 3편, 네트워크 메타분석 2편을 선정하여 총 5편을 검토함.**

○ **[위약 및 활성약 대조 3상: BIPARK-1]**[11] 약효 소실기에 운동동요증상을 보이는 30~83세 파킨슨병 환자에서 levodopa의 보조적 요법으로 opicapone 5mg, 25mg, 50mg군, entacapone(levodopa 병용)군, 위약군으로 1:1:1:1:1 배정하여 14~15주 시행한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 및 활성약 대조, 3상 임상시험 결과,

- 1차 평가 지표인 기저치 대비 off state의 절대적 시간변화량은 opicapone 50mg은 위약 대비 우월[12](p=0.0015), entacapone 대비 비열등[13]하였음(p=0.0051). opicapone 5mg군 및 25mg군은 위약 대비 유의한 차이를 보이지 않음(5mg p=0.056, 25mg p=0.080).

---

6) Harrison's Principles of Internal Medicine. 20e. 2018.

7) Current Medical Diagnosis and Treatment. 2020.

8) Rang & Dale's Pharmacology. 9e. 2020.

9) NICE guideline. Parkinson's disease in adults. Published: 19. July 2017.

10) EFNS/MDS-ES GUIDELINES. European Journal of Neurology 2013, 20: 5-15.

11) Ferreira JJ, et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet Neurol 2016; 15: 154-65

12) $p<0.05$

13) 비열등성 시험은 위약 대비 우월한 경우에만 수행되며 비열등성 한계는 30분임

		placebo (n=121)	entacapone (n=122)	opicapone 5mg (n=122)	opicapone 25mg (n=119)	opicapone 50mg (n=116)
기저치 대비 off-time 변화량	기저치 대비 변화량(분) (표준오차; 95% CI)	-56.0 (13.4;-82.3~-29.7)	-96.3 (13.4; -122.6~-70.0)	-91.3 (13.5; -117.7~-64.8)	-85.9 (13.7;-112.8~-59.1)	-116.8 (14.0; -144.2~-89.4)
	위약 대비 차이 (95% CI, p value)	-	-40.3 (-76.2~-4.3, 0.014)	-35.2(-71.4~0.9, -0.056)	-29.9(-66.3~6.5, 0.080)	-60.8 (-97.2~-24.4, 0.0015)
	entacapone 대비 차이 (95% CI, p value)	-	-	-	-	-26.2 (-63.8~11.4, 0.0051)

- 가장 흔한 treatment-emergent adverse event는 이상운동증으로 entacapone군보다 신청품군에서 더 높은 경향을 보임(위약군 4%(5/121), entacapone군 8%(10/122), opicapone 5mg군 14%(17/122), opicapone 25mg군 8%(9/119), opicapone 50mg군 16%(18/115)). 심각한 이상반응은 위약군 5%(6/121), entacapone군 7%(8/122), opicapone 5mg군 3%(4/122), opicapone 25mg 1%(1//119), opicapone 50mg 3%(4/115)로 유사하게 낮았음.

○ **[위약 대조 3상: BIPARK-2]**[14] 약효 소실기에 운동동요증상을 보이는 30~83세 파킨슨병 환자를 대상으로 levodopa의 보조적 요법으로 opicapone 5mg, 25mg군, 위약 군에 배정하여 14~15주 동안 시행한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 3상 임상시험 결과,

- 1차 평가 지표인 기저치 대비 off state의 절대적 시간변화량은 opicapone 50mg은 위약 대비 우월[15](p=0.008)하였음. opicapone 25mg군은 위약 대비 유의한 차이를 보이지 않음(p=0.11).

14) Lees AJ, et al. Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2017 Feb 1;74(2):197-206.

15) $p<0.05$

단위: 분		placebo (n=121)	opicapone 25mg (n=119)	opicapone 50mg (n=116)
기저치 대비 off-time 변화량	기저치 대비 변화량 (표준오차)	-64.5 (14.4)	-101.7 (14.9)	-118.8 (13.8)
	위약 대비 차이 (표준오차, 95% CI, p value)	-	-37.2 (19.6, -80.8~-6.4, p=0.11)	-54.3 (18.9, -96.2~-12.4, p=0.008)

- 이중 맹검 종료 후 52주 개방 표지 시험 결과, 시험 시작점과 끝점에서의 off-time 변화량은 -18.31분(95%CI, -43.56~6.95)로 off-time 변화 효과가 유지됨.
- 이중맹검 단계에서 가장 흔한 treatment-emergent adverse event는 이상운동증, 변비, 구강건조증임. 이중맹검단계에서 이상반응 발생으로 인한 중단은 오피카폰 50mg군(17/150, 11.3%)에서 오피카폰 25mg군(5/125, 4.0%)과 위약군(9/136, 6.6%) 대비 빈번하게 나타나며 가장 흔한 중단사유는 이상운동증임. 개방표지 단계에서 32명의 환자(9.1%)가 이상반응발생으로 인해 시험을 중단했으며, 가장 흔한 투여관련 중단사유는 도파민성 반응임(이상운동증, 환각, 기립성저혈압, 파킨슨병 악화)

○ **공개 임상 연장시험**[16] 신청품의 이중맹검 임상연구 2건(BIPARK-1[17], 2[18]) 및 그에 대한 1년간의 open-label extension 자료에 관한 pooled analysis를 수행한 결과,

- double-blind phase에서 1차 평가 지표인 기저치 대비 off state의 절대적 시간변화량은 opicapone 25mg, 50mg 모두 위약 대비 통계적으로 유의미한 차이를 보임[19](25mg p=0.0106, 50mg p<0.0001). 이전 개별 임상 연구에서 통계적 유의성을 찾지 못했던 것은 환자 수가 충분하지 않아 검정력 부족(underpowered)이 발생하였기 때문이라고 추정함.

16) Ferreira JJ, et al. Long-term efficacy of opicapone in fluctuating Parkinson's disease. patients: a pooled analysis of data from two phase 3 clinical trials patients: a pooled analysis of data from two phase 3 clinical trials and their open-label extensions. Eur J Neurol. 2019 Jul;26(7):953-960.

17) Ferreira JJ, et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet Neurol 2016; 15: 154-65

18) Lees AJ, et al. Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2017 Feb 1;74(2):197-206.

19) $p<0.05$

단위: 분		placebo (n=121)	opicapone 25mg (n=119)	opicapone 50mg (n=116)
기저치 대비 off-time 변화량	기저치 대비 변화량 (표준오차)	-55.5분	-92.9분	-119.9분
	위약 대비 차이 (95% CI, p value)	-	-35.1분 (-62.1~-8.2, p=0.0106)	-58.1분 (-84.5~-31.7, p<0.0001)

- open-label phase에서 신청품 25mg을 시작용량으로 52주간 투여한 결과[20], 53.9%(341명)은 50mg으로 증량하였고, 1.9%(12명)은 5mg으로 감량함. open-label 기저치 대비 off state의 절대적 시간변화량은 위약군 -51.2분, 25mg -19.4분, 50mg -8.2분으로 치료 효과가 유지됨.

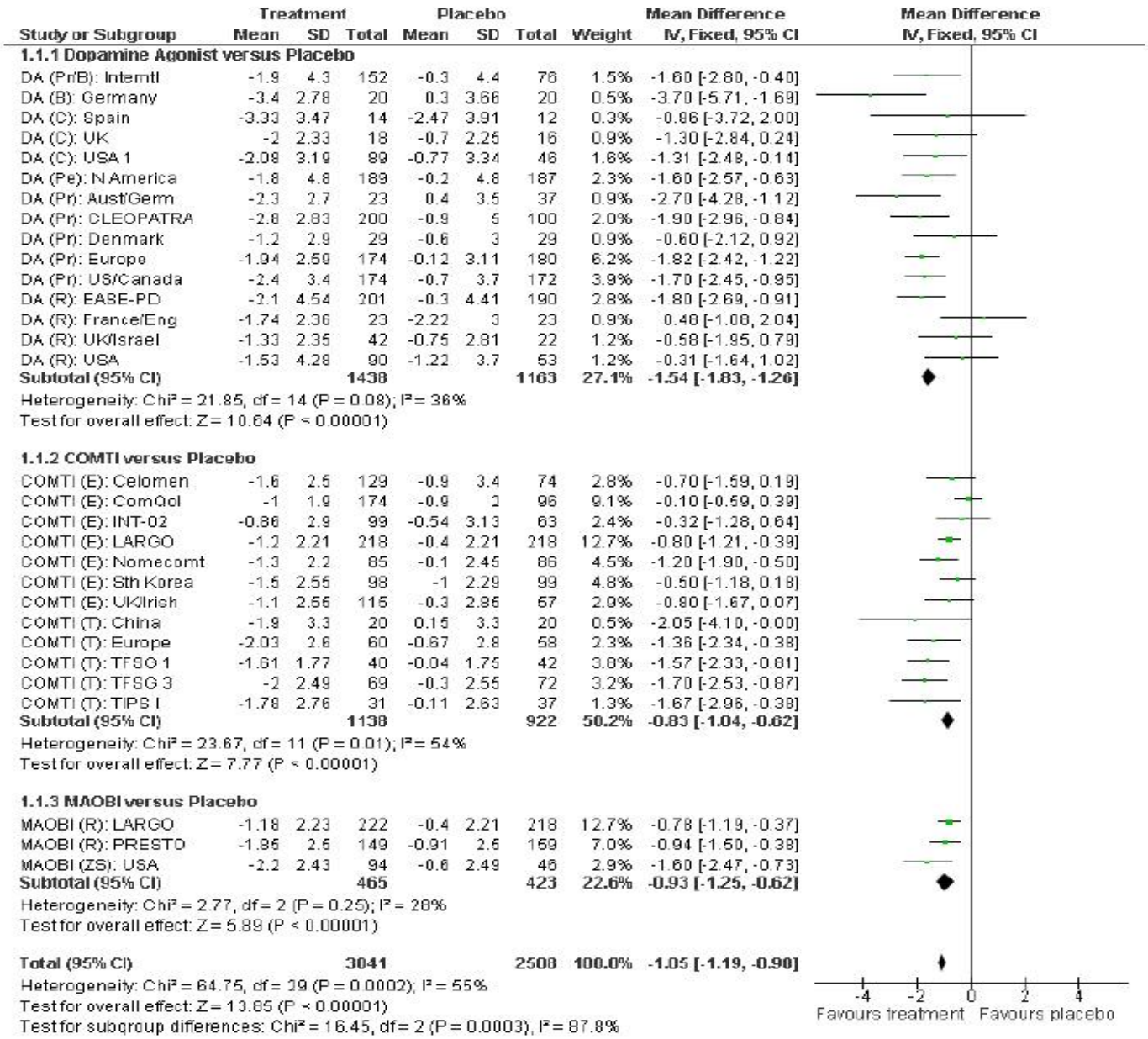
○ **[네트워크 메타분석]**[21] 운동합병증이 있는 파킨슨병 환자에 levodopa 보조요법 투여 시 계열별 약제의 효과를 평가하기 위하여 시행한 메타분석 결과,

- Off time 감소효과에 대한 비교 시, dopamine agonist(-1.54 hours/day, CI -1.83 to 1.26; P<0.00001), COMT 억제제(-0.83 hours/day, CI -1.04 to -0.62; P<0.00001), MAO-B 억제제(-0.93 hours/day, CI -1.25 to -0.62; P<0.00001)가 off time 감소 효과를 나타냄.

20) 이전 위약군: 215명, 이전 25mg 투여군: 202명, 이전 50mg 투여군: 216명

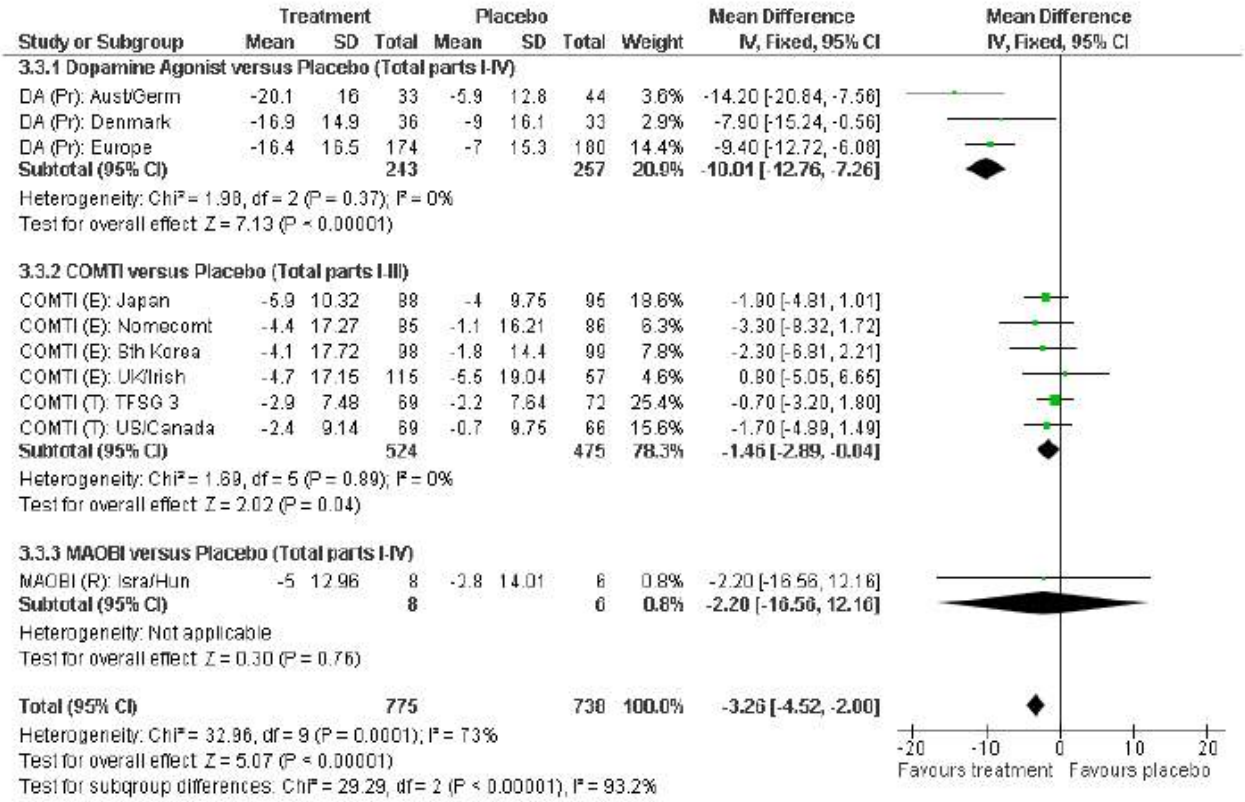
21) Stowe R et al, Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor comlications(Review), 2010 The Cochrane Collabotation Issue 7

Figure 1. Off-Time Reduction (Adjuvant Therapy versus Placebo).



- Dopamine agonist(−10.01points, 95% CI −12.76 to −7.26; P<0.00001), COMT 억제제(−1.46 points, 95% CI −2.89 to −0.04; P=0.04), MAO-B 억제제(−2.20 points, CI −16.56 to 12.16; p=0.76)는 UPDRS total score의 상승을 보임.

Figure 5. UPDRS Total Score (Adjuvant Therapy versus Placebo).



○ **[체계적 문헌고찰]**[22] L-dopa/DDCI로 불충분한 반응을 보인 환자에게 COMT 억제제(tolcapone, entacapone, opicapone)를 추가 투여한 위약 대조, 이중 맹검, 무작위배정 임상시험을 대상으로, 12편을 선정하여 체계적 문헌고찰을 시행한 결과,

- COMT 억제제 투여로 인한 L-dopa 용량의 감소량은 tolcapone이 가장 컸으며(p>0.001, tolcapone vs. entacapone and opicapone) entacapone과 opicapone은 유사하였음(tolcapone 155(±720)mg, entacapone 48(±37)mg, opicapone 22(±6)mg).

22) Irene et al, Are there benefits in adding catechol-o methyltransferase inhibitors in the pharmacotherapy of parkinson's disease patients? a systemic review, Journal of parkinson's disease 2018 Jan

(5) 학회의견

○ 관련 학회[23][24]에 따르면 신청품은 레보도파의 약효지속시간이 짧아져 운동 동요 증상이 있을 때 사용되는 보조 치료제로 기존의 동일 기전 약물에 비해 하루 1회 복용이 가능하다는 새로운 장점이 있는 약제임.

(6) 진료상 필수 여부

○ 신청품은 “레보도파/도파 탈탄산효소 억제제(DDCI) 표준요법으로 증상이 개선되지 않는 운동동요증상을 동반한 파킨슨 증후군 환자에 대하여 레보도파/도파 탈탄산효소 억제제(DDCI)의 보조치료제”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 entacapone 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과(약제급여기준 소위원회, 2020년 2월 19일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[일반원칙] **항파킨슨 약제**	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 작용기전별로 1품목씩 인정함. 나. 복합제제의 경우는 복합된 제제수를 각각 1품목으로 약제를 투여한 것으로 인정함. 다. 중증파킨슨씨병에 한하여 Levo-dopa 제제는 속효성(Short-acting) 제제와 지속성(Long-acting) 제제를 투여할 수 있음. ※ 항파킨슨 약제 작용기전별 분류 1) Levo-dopa agents (Short acting agents, Long acting agents) 2) Dopamine agonists 3) MAO-B inhibitors (Monoamine oxidase inhibitor type B inhibitor) 4) Antiviral agents 5) Anti-cholinergic agents 6) COMT inhibitors (Catechol-o-methyltransferase inhibitor) (고시 제2018-253호, ‘18.12.1.)

* 세부사항 고시 행정예고 의견수렴 과정에서 문구가 일부 수정·변경될 수 있음

23) 대한신경과학회([redacted])

24) 대한퇴행성신경질환학회([redacted])

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7 3개국(독일, 영국, 이탈리아)의 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

- NHS LMMG(Lancashire medicines management group) Commissioning Support Unit
  - (2017) entacapone 보다 비싸고 추가적 치료 이익이 없으므로 권고되지 않음
  - (2018) entacapone의 효과가 없거나 투여할 수 없는 환자, 연하 곤란자 등에게 2차 레보도파 보조요법으로 사용하도록 권고함
- NICE(National Institute for Health and Care Excellence) evidence summary (2017. 3.)
  - opicapone을 levodopa 보조요법의 1차 치료로 권고하기 위한 근거 자료가 부족하므로 entacapone으로 불충분한 반응을 보이는 환자에게 사용하도록 추천함

- AWMSG(All Wales Medicines Strategy Group)(2019. 2.)_중간 검토결과
  - 신청품이 최종 검토되면 entacapone에 실패하거나 투여할 수 없는 환자에게만 사용하도록 권고됨