

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

Rivastigmine 9mg, 18mg

(엑셀론 패취5,10, 한국노바티스)

☐ 제형, 성분·함량 :

- 1 패취 중 Rivastigmine 9mg, 18mg

☐ 효능 효과 :

- 경도 내지 중등도의 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병과 관련된 치매의 대중적 치료

☐ 약제 급여 평가 위원회 심의

2008년 제9차 약제급여평가위원회 : 2008년 7월 28일

- 중앙심사평가조정위원회 심의일 : 2008년 7월 21일

※ 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 동일성분 경구용 제제가 있으며, 기존의 경구용 약제를 패취제로 변경하여 투여 횟수 단축 및 투여의 편의성 증대, 소화관계 이상반응 감소로 임상적 유용성의 개선이 인정되며, 신청품의 일일투약비용이 비교대상 약제의 가중일일투약비용에 비해 저렴하므로 급여의 적정성이 있는 것으로 평가됨.

- 급여 기준(안)

구분	고시 (안)
Rivastigmine 제제 (품명:엑셀론정,패취 등)	1. 아래와 같은 진단기준(가, 나.목 모두)에 해당되면서 알츠하이머 형태(뇌혈관 질환을 동반한 알츠하이머 포함)의 경등도, 중등도 치매증상에 투여시 인정하되 6-12개월 간격으로 재평가하여 계속 투여 여부를 결정함. - 아 래 - 가. MMSE(mini mental state exam)는 10~26 이면서 나. CDR(clinical dementia rating)은 1~2 또는GDS (Global Deterioration Scale)는 stage 3~5에 해당되는 경우 2. 동제제와 memantine 경구제나 ginkgo biloba extract제제와 병용시 각 약제의 허가사항 범위내에서 필요·적절히 투여시 아래와 같이 요양급여를 인정함. - 아 래 - - 1종만 요양급여하고 병용 약제 중 투약비용이 저렴한 약제의 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “경도 내지 중등도의 알츠하이머형 치매 또는 파킨슨병과 관련된 치매의 대증적 치료”에 허가받은 약제로, 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 다수의 Cholinesterase inhibitor (Rivastigmine, Galantamine, Donepezil) 약제가 급여목록에 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려시, 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- Donepezil, galantamine, rivastigmine은 경증~중등도의 severe AD에 사용 가능한 Cholinesterase inhibitor로¹⁾ Rivastigmine은 PDD(Parkinson's disease dementia) 환자에서 cognition과 일상활동(activities of daily living)을 향상시키는 것으로 보이며, Lewy

body와 관련된 치매 치료에 권장되나 이에 대한 증거가 부족하므로 Rivastigine 및 기타 cholinesterase 억제제를 사용한 시험이 더 많이 필요함.²⁾³⁾

- 엑셀론 패취의 사용에 대하여 교과서 및 임상진료지침에서 특별히 언급되어 있지 않음.
- 알츠하이머형 치매환자에서 리바스티그민 패취의 유효성, 안전성, 내약성을 평가하기 위한 대규모, 무작위배정, 다기관, 이중맹검, 이중모약(double-dummy), 위약 및 활성약 대조 임상시험결과 패취(10cm², 20cm²)과 캡슐(6mg bid)의 위약대비 변화값은 24주후 일차변수인 ADAS-cog, 이차변수인 ADCD-ADL, MMSE, Trail making Test part A에서 위약과 비교시 유의한 차이를 보였으나, 패취10cm² 과 캡슐과의 임상적 유용성에 대한 통계적 검정은 확인할 수 없었음.
 - 패취 10cm² 의 경우 위약(구역 5.0%, 구토 3.3%)과의 비교에서는 발생률에서 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며, 구역(패취 10cm² vs 캡슐; 7.2% vs 23.1%) 및 구토(패취 10cm² vs 캡슐; 6.2% vs 17.0%)의 비율은 캡슐에 비해 약 2/3 가량 더 낮았음.⁴⁾
- Rivastigmine 패취는 캡슐 제형 보다 혈장 최고 및 최저 농도의 변동이 더 적으며 알츠하이머병 환자의 간병인(1,059명)에게 ADCPQ(AD Caregiver Preference Questionnaire) 조사 결과 사용하기 편하고(p< 0.0001), 투약 스케줄을 맞추기 쉬웠기(p< 0.0001) 때문에 캡슐에 비해 패취를 선호하였음.⁵⁾
 - 엑셀론 패취는 투여경로의 변경으로 선택의 폭을 넓혔고,⁶⁾ 패취제형이 치료순응도를 높일 수 있을 것으로 생각되며 간병자가 환자의 약물투여를 눈으로 확인할 수 있는 장점이 있고, 동 약제는 이미 효과가 입증된 기존의 동등한 제제가 있으므로 패치라는 투여의 편의성이 추가된 약제임.⁷⁾

○ 비용 효과성

- 연구 문헌과 가이드라인을 고려하여 신청품의 대체가능 및 비교대상 약제로 Cholinesterase inhibitor 계열 약제인 Rivastigmine(경구), Donepezil, Galantamine을 선정함.
 - Tacrine는 심독성을 포함한 독성이 강하여 환자 치료에 사용하는 것이 제한되므로 비교대상 약제에서 제외함.⁸⁾
 - 신청품은 기등재 되어 있는 Rivastigmine 캡슐과 동일한 성분을 패취제로 변형하였으며 허가사항 또한 동일하므로 청구량 점유율이 적은 Rivastigmine까지 포함하여 비교 대상 약제로 선정함.
- 신청품은 비교대상 약제와 임상적 유용성이 개선되었으며, 투약비용비교 결과 제약사가 제시한 판매예정가인 [] 은 비교대상 약제의 가중일일투약비용 []⁹⁾ 에 비해 저가에 해당하므로 비용 효과적임.
 - 동일 성분인 Rivastigmine 캡슐의 일일투약비용 [] 에 비해 신청품의 일일투약비용이 [] 저렴함.

○ 재정 영향

- 신청품 도입 후 1차년도에 소요비용은 제약사제시 예상 사용량 및 신청가격에 근거하여 5cm², 10cm² 각각 ■■■■■ 및 ■■■■■에 해당함. 일일상용량인 10cm² 함량을 기준으로 신청품 등재후 재정증감을 추정할 때, 등재 후 1차년도에 ■■■■■, 2차~3차년도에 ■■■■■ 가량의 재정이 절감되는 것으로 보임.
- Donepezil의 경우 특허기간이 08년 12월까지로 제네릭 및 구강 봉해정 등이 등재될 경우 신청품으로 인한 재정 절감액은 더 감소할 수 있을 것으로 보임.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 독일, 영국, 호주에 등재되어 있음.

REFERENCE

- 1) NICE. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended). London (UK): NICE; 2007 Sep. 62 p. (Technology appraisal guidance; no. 111)/SIGN. Management of patients with dementia. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2006 Feb. 53 p. (SIGN publication; no. 86). [183 references]
- 2) Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, Shulman LM, Gronseth G, Weiner WJ, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006 Apr 11;66(7):996-1002. [35 references]
- 3) Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease./Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia./ Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1.
- 4) Neurology 2007;69(Suppl 1):S14 - S22
- 5) CNS Drugs 2007; 21 (11): 957-965,Curr Med Res Opin. 2007 Nov;23(11):2705-13.
- 6) 약제 소위원회·중앙심사평가조정위원회 (2008년 7월 21일)
- 7) 대한신경과학회(대신학 2007-050, '08.1.28),대한노인정신의학회('08.1.14)
- 8) Pharmacotherapy, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition
- 9) 식약청 허가사항 유지(목표) 용량 기준