약제 요양급여의 적정성 평가 결과

perampanel 2, 4, 6, 8, 10, 12mg

(파이콤파필름코팅정2,4,6,8,10,12밀리그램, 한국에자이㈜)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 정 중 perampanel(as perampanel anhydrate 2mg) 2.1mg
  perampanel(as perampanel anhydrate 4mg) 4.2mg
  perampanel(as perampanel anhydrate 6mg) 6.2mg
  perampanel(as perampanel anhydrate 8mg) 8.3mg
  perampanel(as perampanel anhydrate 10mg) 10.4mg
  perampanel(as perampanel anhydrate 12mg) 12.5mg

☐ **효능 효과 :**

- 12세 이상의 간질 환자에서 이차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분 발작 치료의 부가요법

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2015년 제11차 약제급여평가위원회 : 2015년 10월 5일

※ 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 “12세 이상의 간질 환자에서 이차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작 치료의 부가요법”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 효과의 차이가 있다고 보기 어렵고, 투약 비용이 동일하므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의 100%) 이하로 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “12세 이상의 간질 환자에서 이차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작 치료의 부가요법”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 topiramate 등 다수의 약제가 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 신청품은 시냅스 후 뉴런(post synaptic neuron)에 있는 AMPA glutamate 수용체에 선택적, 비경쟁적으로 작용하는 새로운 기전의 항전간제로[1] 긴 반감기(70~110시간)로 인해 하루 한번 투여가 가능하며, 이러한 편의성 개선은 투약 순응도를 높일 수 있음.[2]

- 신청품은 교과서[3][4][5] 및 가이드라인[6]에서 부분발작의 부가요법제로 소개되고 있고, 간질의 경우 가능하면 단일약물(monotherapy)요법을 사용하며, 단일약물로 발작 조절에 실패한 경우 병용요법(adjuctive or add-on)을 고려함.

- 12세 이상의 기존 치료제로 조절되지 않는 불응성 부분발작에 신청품을 부가요법으로 투여한 3상 임상시험[7][8][9]등에서 일차유효성 평가변수인 50% 반응자 비율[10] 및 중앙 발작빈도 변화율[11]이 위약 대비 우월함을 입증하였으며, 3년 연장시험[12]에서도 일차유효성 평가지표가 연장시험 기간 동안 유의하게 유지됨.

[위약대조 RCT 3상 임상시험][13]

- 지난 2년 동안 2개 이상의 항전간제 투여에도 불구하고 부분발작이 조절되지 않은, 1~3개의 허가된 항전간제 안정용량을 복용중이며, baseline period(6주)기간 동안 5회

이상의 부분발작 발생을 경험한, 12세 이상의 이차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분 발작 환자[14](n=388)를 대상으로 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 위약대조 perampanel 8, 12mg/day 부가요법의 3상 임상시험을 수행한 결과,[15]

- 중앙 발작빈도 변화율[16]은 위약군, perampanel 8mg군, 12mg군에서 각각 -21.0%, -26.3%(MD[17] -13.5%; 95%CI -26.2, -1.9; p=0.0261), -34.5%(MD -14.2%; 95%CI -25.0, -2.7; p=0.0158)로 나타났으며[18], 복합발작 및 이차 전신발작을 동반한 환자에서의 발작빈도 변화율은 위약군, perampanel 8mg군, 12mg군에서 각각 -17.9%, -33.0%(p=0.0020), -33.1%(p=0.0081)로 위약 대비 통계적으로 유효성을 입증함.

- 유지기간 동안의 50% 반응자 비율[19]은 위약군, perampanel 8mg군, 12mg군에서 각각 26.4%(95%CI 18.6, 34.3), 37.6% (95%CI 29.4, 45.8; p=0.0760), 36.1%(95%CI 27.9, 44.3; p=0.0914)로 나타났으나, 위약군과의 통계적으로 유의한 차이를 입증하지 못함.

- 안전성 평가 결과, 68명(17.5%)의 환자가 임상시험을 중단하였으며, 이중 이상반응으로 인한 중단은 40명(10.3%)이었음. 이상반응[20]은 주로 경증 내지 중등도였으며 perampanel군에서 83.9%, 위약군에서 95.0%발생함.

  ✓ 발작의 악화[21]는 위약군, perampanel 8m군, 12mg군에서 각각 14%, 9%, 9%발생함. 또한, 1%이상 발생한 이상반응의 경우 perampanel군에서 더 많이 발생함.

  ✓ perampanel의 투여 중단을 야기한 이상반응(perampanel vs placebo)은 어지럼증(3.0% vs 0%), 운동실조 (2.6% vs 0%), 공격성(1.9% vs 0% [mild n=1, moderate n=3,severe n=1]), 현기증(1.9% vs 0%), 말더듬증(1.1% vs 0%), 졸림(1.1% vs 0%), 흐린시력(1.1% vs 0%)임.

- 지난 2년 동안 2개 이상의 항전간제 투여에도 불구하고 부분발작이 조절되지 않은, 1~3개의 허가된 항전간제 안정용량을 복용중이며, baseline period(6주)기간 동안 5회 이상의 부분발작 발생을 경험한, 12세 이상의 이차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분 발작 환자[22](n=386)를 대상으로 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 위약대조 perampanel 8, 12mg/day 부가요법의 3상 임상시험을 수행한 결과,[23]

- 일차 유효성 평가 지표인 유지기간 동안의 50% 반응자 비율은 위약군, perampanel 8mg군, 12mg군에서 각각 14.7%, 33.3%(p=0.002), 33.9% (p<0.001)로 나타났으며, 중앙 발작빈도 변화율은 위약군, perampanel 8mg군, 12mg군에서 각각 -9.7% , -30.5% (MD -19.1%; 95%CI -29.2, -8.4; p<0.001), -17.6% (MD -13.7%; 95%CI -25.2, -2.3; p=0.011)[24]로 나타난 바, 위약 대비 통계적 유효성을 입증함.

- 이차 유효성 평가 지표인 전신발작을 동반한 환자에서의 발작빈도 변화율은 위약군, perampanel 8mg군, 12mg군에서 각각 -8.1%, -32.7%(p<0.001), -21.9%(p=0.005)로 나타남.

- 안전성 평가 결과, 이중맹검 기간동안 적어도 한번 이상의 이상반응 발생율은 위약군, perampanel 8mg군, 12mg군에서 각각 68.4%, 86.8%, 86.0%이었으며, 경증 내지 중등도의 이상반응은 위약군의 61.7%, perampane군의 76.4%에서 나타남. 가장 흔하게 발생한 이상반응[25]는 어지럼증, 졸림, 피로, 두통이었으며, 두통을 제외하고는 모두 용량 의존적이었음.

  ✓ 발작의 악화[26]는 위약군, perampanel 8m군, 12mg군에서 각각 10%, 8%, 9% 발생함.

  ✓ perampanel군의 2%이상 환자에서 투여 중단을 야기한 이상반응은 어지럼증(<1%, 2.3%, 5.0%), 졸림(0%, <1%, 3.3%)이었고, 이상반응으로 인한 용량조절 및 감량 비율 등은 위약군(3.7%) 대비 perampanel 8mg군(20.9%), 12mg군(28.1%)에서 더 높게 나타남.

- 지난 2년 동안 2개 이상의 항전간제 투여에도 불구하고 부분발작이 조절되지 않은, 1~3개의 허가된 항전간제 안정용량을 복용중이며, baseline period(6주)기간 동안 5회 이상의 부분발작 발생을 경험한, 12세 이상의 이차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분 발작 환자[27](n=706)를 대상으로 다기관, 무작위배정, 이중 맹검, 위약대조 perampanel 2,4,8mg/day 부가요법의 3상 임상시험을 수행한 결과,[28]

  - 일차 유효성 평가 지표인 중앙 발작빈도 변화율은 위약군, perampanel 2,4,8mg군에서 각각 -10.7%, -13.6% (MD -4.4%; 95%CI -14.1, 5.2; p<0.420), -23.3%(MD -13.7%; 95%CI -23.3, -4.5; p=0.003), -30.8%(MD -20.13%; 95%CI -29.7, -10.4; p<0.001)[29]로 나타났으며, 유지기간 동안의 50% 반응자 비율은 위약군, perampanel 2,4,8mg군에서 각각 17.9%, 20.6%(RD[30] 2.7; 95%CI -5.5, 10.7), 28.5%(RD 10.6; 95%CI 1.8, 19.3; p=0.013), 34.9%(RD 17.0; 95%CI 7.9, 26.1; p<0.001)로 나타난 바, perampanel 4, 8mg군에서 위약 대비 유효성을 통계적으로 입증하였으나 2mg은 입증하지 못함.

  - 이차 유효성 평가 지표인 전신발작을 동반한 환자에서의 발작빈도 변화율의 중앙값은 위약군, perampanel 2,4,8mg군에서 각각 17.6%, 20.5%, 31.2%(p=0.007), 38.7%(p<0.001)로 나타남.

  - 안전성 평가 결과, 대부분의 이상반응은 경증 및 중등도였음. perampanel 치료 군에서 가장 빈번하게 용량 감량을 유발한 이상반응은 현기증과 졸림으로 나타났으며, 명백한 용량반응은 현기증에서 확인됨. 또한, perampanel군의 투여 중단을 야기한 이상반응은 어지럼증, 경련, 피로, 현기증임.

    ✓ 발작의 악화[31]는 위약군, perampanel 2,4,8mg군에서 각각 15%, 11%, 8%, 8% 발생함.

✓ 연구 중 사망은 발생하지 않았으며, 심각한 이상반응은 위약군에서 9명(4.9%), 2mg/day에서 6명(3.3%), 4mg/day에서 6명(3.5%), 8mg/day에서 6명(3.6%)로 나타남.

[RCT 3상 임상시험(304,305,306)의 연장시험]

- 위약 대조 perampanel 2~12mg/day 부가요법의 3상 임상시험 3편(304, 305, 306)의 이중맹검 단계를 완료한 환자(n=1,218)를 대상으로 perampanel 의 장기 안전성, 내약성, 발작빈도 및 지역별 차이를 평가하기 위해 3년간 연장시험을 수행한 결과,[32][33][34]

  ▪ 노출기간의 중앙값은 1.5년(1주-3.3년)이었고, 2년 이상 투여 받은 환자는 300명이상임. 공개치료기간동안 92.3%환자에서 최대 1일 투여용량 10mg/day 또는 12mg/day에 도달하였고, 평균 투여용량은 10.6mg로 나타남. 치료 유지율은 cutoff 시점에서 58.5%였으며, 치료 중단으로 가장 흔한 이유는 환자의 선택(13.8%), 이상반응(12.9%), 효과부족(11.6%)이었음.

  ▪ 신청품 치료기간별 4개의 subset으로 구분하여 분석한 결과,[35] 전환 기간 이후, 반응자 비율과 발작빈도 변화율은 안정적으로 나타남.

  ✓ 9개월 시점에서 반응자 비율과 발작빈도 변화율은 모두 46%였으며, 2년 시점에서는 각각 58%, 60%로 나타남.

  ✓ 이차성 전신발작 빈도의 변화율 중간 값은 9개월 시점에서 77%였으며, 2년 시점에서 90%였음. 1년 이상 치료를 지속한 694명의 환자 중 5.3%는 전체 기간 동안 발작소실을 보임.

  ▪ 10% 이상의 환자에서 보고된 이상반응은 현기증, 기면, 두통, 피로, 과민성 및 체중증가로, 이 중 현기증(3.9%)과 과민성(1.3%) 증상으로 인해 1% 이상의 환자에서 치료 중단을 야기함. 1% 이상 보고된 심각한 이상반응은 뇌전증과 관련 증상으로 경련 3.0%, 간질지속상태 1.1%였음.

[RCT 3상 임상시험(304,305,306) 및 연장시험(307)의 pooled analysis]

- 부가요법제로서 위약 대비 perampanel의 안전성 및 유효성[36]을 평가하기 위하여, 위약 대조 perampanel 3상 임상시험 3편(304, 305, 306)의 ITT analysis set을 이용한 pooled analysis를 수행한 결과(n=1,478)[37][38]

  ▪ 모든 부분발작에 대해서 일차 유효성 평가 변수인 중앙 발작빈도 변화율[39]은, 위

약, perampanel 4, 8, 12mg군 각각 12.8%, 23.3%(MD[40] 12.2%; 95%CI 20.1, 4.6; p<0.01), 28.8%(MD 17.9%; 95%CI 24.1, 11.8; p<0.001), 27.2%(MD 15.8%; 95%CI 23.0, 8.7; p<0.001)로 나타났으며, 50% 반응률은 각각 19.3%, 28.5%(p<0.05), 35.3%(p<0.01), 35.0%(p<0.001)로 나타난 바, 신청품 4-12mg의 경우 위약 대비 통계적으로 유효성을 입증함.

- 이차 유효성 평가변수인 이차성 전신발작의 중앙 발작빈도변화[41]는 위약, perampanel 4, 8, 12mg군 각각 -19.4%, -48.6%(p<0.01), -62.9%(p<0.001), -53.3%(p<0.001)로 나타남.

  ✓ 모든 부분발작에 대해서 CP+SG seizures[42] 및 SG seizures 환자의 50% 반응자 비율은 perampanel 8-12mg이 위약 대비 통계적으로 유효성을 입증함(p<0.05). 또한, 75% 반응자 비율도 perampanel 4-12mg이 위약 대비 통계적으로 유효성을 입증하였으나(4mg: p<0.05, 8-12mg: p<0.001), perampanel 2mg은 통계적 유의성을 입증하지 못함.

  ✓ 유지기간을 완료한 환자(n=1,264)의 유지기간 중 무발작율[43]의 경우, perampanel 4mg(4.4%), 8mg(3.5%), 12mg(4.1%)은 위약(1.0%) 대비 통계적 유효성을 입증하였으나(p<0.05), perampanel 2mg(1.9%)은 입증하지 못함(p>0.05).

- 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 현기증, 기면 및 두통이며, 대부분의 이상반응은 경증 내지 중등도였음. 중증 이상반응은 위약, perampanel군에서 각각 5.4%, 8.9%이고, 심각한 이상반응은 각각 5.0%, 5.5%로 나타남.

- perampanel 효능과 용량 간의 상관관계 여부 관련, 위약 대조 perampanel 3상 임상시험 3편(304, 305, 306) 및 extension study(307)의 pooled analysis를 수행한 결과,(n=1,480)[44][45]

  - perampanel 8mg군에 무작위배정되어 유지기간(13주)을 완료하고, 연장시험의 맹검전환기간(16주)동안 실제(최종)용량(12mg)을 유지한 환자(n=217)의 기저상태 대비 중앙 발작빈도변화율(%)[46]은 3상 임상시험의 유지기간(8mg)기준으로 평가 시 -32.4%에서, 연장시험의 맹검전환기간(12mg)기준으로 평가 시 -44.2%로 신청품 용량 대비 효과가 향상되었으며, 50%반응자 비율도 37.3%에서 42.9%로 향상됨.

  - perampanel 12mg에 무작위배정되어 유지기간(13주)을 완료하고, 연장시험의 맹검전환기간(16주)동안 실제(최종)용량(12mg)을 유지한 환자(n=103)의 기저상태 대비 중앙 발작빈도변화율(%)은 3상 임상시험의 유지기간 기준으로 평가 시 -34.9%에서, 연장시험의 맹검전환기간 기준으로 평가 시 -36.8%로 효과의 차이점은 나타나지 않았으며, 50%반응자 비율도 40.8%에서 42.7%로 유사하게 나타남.

  - 전체 이상반응 발생율은 위약군, perampanel군에서 각각 66.5%, 77.0%로 나타났

으며, 임상시험 시작시점의 실제 용량에서 가장 흔하게 발생한 이상반응[47]은 어지럼증, 졸림, 두통, 피로, 과민반응, 오심, 낙상이었으며, 이 중 어지럼증, 과민반응, 낙상은 용량증가에 따라 발생율도 증가하였음. 특히, 과민반응과 낙상의 경우 perampanel 10-12mg군(n=212)에서 perampanel 6-8mg군(n=667) 대비 2%이상 높은 빈도로 나타남. 기저상태에서 perampanel의 대사를 유도하는 항전간제[48]를 1개 이상 병용한 환자의 비율은 perampanel 6-8 mg군에서 발생한 이상반응에 비해 perampanel 10-12mg군에서 발생한 이상반응에서 더 높았음.

- CYP3A4 유도 항전간제(EIAEDs)[49] 병용투여 여부에 따른 perampanel의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 위약 대조 perampanel 3상 임상시험 3편(304, 305, 306)의 pooled analysis를 수행한 결과,(n=1,480)[50]

  - perampanel 실제(최종)용량은 일차 유효성 평가 변수인 중앙 발작빈도 변화율 및 50% 반응자 비율에서 EIAEDs 병용여부와 관계없이 위약 대비 유효성을 통계적으로 입증함. 단, EIAEDs와 병용하지 않은 perampanel 4mg군에서는 위약 대비 중앙 발작빈도 변화율의 향상을 입증하지 못했으며, EIAEDs와 병용한 perampanel 전체 용량군의 50%반응자 비율은 전반적으로 낮은 수치값을 보였음.[51]

  - 위약군의 반응률이 높게 관찰된 지역인 중앙아메리카 및 남아메리카 인구집단을 제외한 분석을 수행한 결과, EIAEDs와 병용여부와 상관없이 perampanel 치료군에서 발작조절이 향상됨을 보임.

    ✓ non-EIAEDs와 병용한 perampanel 4,8,12mg군의 경우, EIAEDs를 병용한 환자군 대비 중앙 발작빈도 변화율을 통계적으로 유의하게 향상시켰으며(각각 p=0.018, p<0.0001, p=0.008), EIAEDs를 병용한 perampanel 8,12mg군의 경우도 위약 대비 통계적으로 유효성을 입증함(각각 p=0.0001, p=0.016).

    ✓ 치료효과[52]의 경우도 perampanel 용량 의존적으로 나타났으며, 위약 대비 통계적 유효성을 입증함. 또한, EIAEDs를 병용한 perampanel군 대비 non-EIAEDs를 병용한 perampanel군에서 더 큰 효과 차이가 나타남.

  - 전체 이상반응 발생율은 EIAEDs병용여부와 관계없이 유사하게 나타났으나, 피로, 졸림, 어지럼증, 과민반응의 경우 non-EIAEDs를 병용한 환자군에서 더 크게 나타났으며, perampanel의 투여중단으로 이어짐.

[메타분석]

- 부분발작의 부가요법으로서 perampanel의 유효성 및 안전성을 평가하고자, 체계적문헌고찰을 통해 위약 대조 RCT Phase II 206, 208연구 및 phase III 연구 304,305,306

연구를 선정하여 메타분석을 수행한 결과(n=1678),[53]

- perampanel 2,4,8,12mg의 50%반응자 비율의 risk ratio(RR)는 각각 1.15(95%CI 0.75, 1.75), 1.54(95%CI 1.11, 2.13), 1.80(95%CI 1.38, 2.35), 1.72(95%CI 1.17, 2.52)로 perampanel 4,8,12mg은 위약 대비 통계적 유효성을 보였으나, 2mg은 보이지 못함.
- 무발작의 경우 위약 대비 perampanel 2,4,8,12mg군의 RR은 각각 1.53(95%CI 0.26, 9.07), 3.74(95%CI 0.79, 17.78), 2.93(95%CI 0.99, 8.71), 3.60(95%CI 0.89, 14.61)로 위약과의 통계적 차이를 입증하지 못함.
- 통계적으로 유의하게 발생한 이상반응은 perampanel 8mg의 경우 어지럼증, 졸림이었으며, 12mg의 경우 어지럼증이었음. 이상반응으로 인한 peramapnel의 투여중단율은 8mg, 12mg에서 위약 대비 유의한 차이를 보였음.

- perampanel과 관련된 이상반응을 평가하고자, 체계적문헌고찰을 통해 부분발작의 부가요법(이하 POS) 관련 위약 대조 RCT 문헌 5편, Parkinson's disease(이하 PD) 관련 4편을 선정하여 메타분석을 수행한 결과(n=2627),[54][55][56]

- 중대한 이상반응은 perampanel군에서 5.7%, 위약군에서 6.1% 발생함. 중대한 이상반응의 주된 증상은 POS 연구에서는 주로 뇌전증 관련 증상[57]이며, PD 연구에서는 상해 및 상해로 인한 골절 등임. 동 분석에서 통계적 이질성은 발견되지 않음(I^2=15%).[58]
  - ✓ perampanel군의 중대한 이상반응을 경험할 위험[59]은 위약 대비 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음(RD 0.00; 95%CI 0.02, 0.01; P=0.65).
- 이상반응 관련 임상시험 중단 위험 증가[60]는 perampanel 4mg군(RD[61] 0.03; 95%CI 0.00, 0.06; p=0.05) 및 12mg군(RD 0.13; 95%CI 0.07, 0.18; p<0.01)에서 위약 대비 통계적으로 유의하게 높게 나타났으며, 동 분석에서 통계적 이질성은 발견되지 않음(I^2=0~55%).[62]
- 9개의 문헌에서 15개의 확인된 이상반응을 분석한 결과,[63][64] 어지럼증(RD 0.21; 99%CI 0.02-0.40; P<0.01), 졸림(RD 0.08; 99%CI 0.00, 0.16; P=0.01), 체중증가(RD 0.08; 99%CI 0.03, 0.12; P<0.01)는 perampanel과 통계적으로 유의한 관련이 있었으며, 발작악화[65]는 위약군에서 통계적으로 유의하게 많이 발생함.(RD 0.05; 99%CI 0.09, 0.00, P=0.01).
  - ✓ perampanel 용량별 분석 결과[66], perampanel 저용량(2, 4mg)에서는 각 이상반응과 통계적인 연관성이 없었으며, perampanel 8mg에서는 어지럼증(RD 0.23; 99%CI 0.16, 0.29; P<0.001), 운동실조(RD 0.05; 99%CI 0.01, 0.09; P<0.001), 졸

림(RD 0.08; 99%CI 0.03, 0.14; P<0.001), perampanel 12mg에서는 과민반응(RD 0.09; 99%CI 0.02, 0.16, P<0.001)이 통계적으로 연관성이 있었음.

✓ perampanel 용량과 이상반응 발생간의 상관관계[67]를 분석한 결과, 어지럼증(P<0.001)과 운동실조(P=0.007)에서 통계적으로 유의한 상관관계가 나타남.

- 학회의견[68][69]에 따르면 뇌전증 약물치료에는 항전간제의 작용 기전, 약물간의 상호작용이 우선적으로 고려되는데, 기존의 약물들은 주로 pre-synaptic activity에 관여하는 반면, 신청품의 경우 AMPA 수용체의 선택적 길항제로서 기존의 약물들과는 전혀 다른 새로운 기전의 약물로 알려져있으며, 이러한 AMPA antagonist는 이론적으로 brain tissue protection이 가능하여 장기간 사용 시 발작의 악화를 약화시킬 가능성이 있으므로 난치성 뇌전증 치료에 있어 부가요법으로써 그 효과가 상당히 기대되는 약제임.

  ▪ 또한, 기존의 2-3세대 약물의 임상연구에 비해 중증도가 높은 환자들이 신청품의 3상 임상에 포함되었고 널리 사용되는 부가요법제들에 이미 노출이 되었음에도 불구하고 3개의 3상 임상시험에서 유의한 임상 효과 개선을 보였으며, 특히 이차 전신발작 빈도를 유의하게 감소시켰다는 것이 해당 약제의 특장점으로 볼 수 있음.

○ 비용 효과성

- 부분발작의 부가요법에 허가된 항전간제인 topiramate, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, zonisamide[70] pregabalin, gabapentin, vigabatrin을 신청품의 대체약제로 선정함.

- 신청품과 대체약제간 효과의 차이가 있다고 보기 어려우며, 신청품의 일일투약비용([redacted]원)은 대체약제의 가중일일투약비용([redacted]원)과 동일함.

  ▪ 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 [redacted]원/2mg, [redacted]원/4mg, [redacted]원/6mg, [redacted]원/8mg, [redacted]원/10mg, [redacted]원/12mg임.[71]

  ▪ 신청품의 약가협상생략기준금액은 [redacted]원/2mg, [redacted]원/4mg, [redacted]원/6mg, [redacted]원/8mg, [redacted]원/10mg, [redacted]원/12mg임.[72]

○ 재정 영향[73]

- 해당적응증의 대상 환자수[74]는 약 [redacted]명이고, 제약사 제출 예상사용량[75]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[76]은 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이 되고, topiramate, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, zonisamide, pregabalin, gabapentin, vigabatrin의 대체로 재정소요금액은 [redacted]으로

예상됨.[77]

- 절대재정소요금액의 경우 신청품의 대상환자수 및 시장점유율 등에 따라 변동 가능하며, 대체 약제의 대체로 인한 추가 재정소요금액의 경우 신청품의 시장점유율 및 대체약제와의 병용 가능성 등에 따라 증가 가능함.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 프랑스, 스위스, 이태리, 영국 등에 등재되어있음.

Reference

1) EMEA Product Information, Mechanism of Action
2) EMEA Product Information, Pharmacokinetic properties
3) Basic & Clinical Pharmacology, 13e(2015) CHAPTER 24: Antiseizure Drugs
4) Clinical Neurology, 9e(2015) CHAPTER 12: Seizures & Syncope
5) Rang & Dale's Pharmacology 8th(2015) Chapter 45. Antiepileptic drugs
6) Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Diagnosis and management of epilepsy in adults. *A national clinical guideline.* (SIGN 143, 2015.05)
7) French et al. Adjunctive perampanel for refractorypartial-onset seizures: Randomized phase III study 304. Neurology.2012 Aug 7;79:589 - 96.
8) French et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305. Epilepsia, 2013 Jan;54(1):117 - 125
9) Krauss et al. Randomized phase III study 306: Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. Neurology 2012 May 1;78(18):1408 - 415
10) 반응율(50% responder rates, %): 기저 상태 대비 유지기간(13주) 동안 50% 이상의 발작 빈도 감소가 있는 환자 비율
11) 발작빈도변화율(The percent change in seizure frequency, %) : 기저상태기간(6주) 대비 이중맹검 기간(용량조절기간 6주 + 유지기간 13주) 동안 28일당 발작 빈도 변화율
12) Krauss et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307. Epilepsia, 2014 Jul;55(7):1058 - 68
13) 1일 1회 투약, 총 29주의 시험기간: monitoring(baseline) period 6주, double-blind treatment period 19주(titration period 6주, maintenance period 13주), follow-up period 4주
14) The 1981 International League Against EpiEpilepsy Classification of Epileptic Seizures(ILAE) 분류에 따른 진단
15) French et al. Adjunctive perampanel for refractorypartial-onset seizures: Randomized phase III study 304. Neurology.2012 Aug 7;79:589 - 96.
16) 발작빈도변화율(The percent change in seizure frequency, %) : 기저상태기간(6주) 대비 이중맹검 기간(용량조절기간 6주 + 유지기간 13주) 동안 28일당 발작 빈도 변화율
17) Median differences
18) rank ANCOVA 분석 결과이며, Log transformation based ANCOVA 분석의 경우 P value는 각각 p=0.0044, p=0.0184임.
19) 50% 반응자 비율(50% responder rates, %): 기저 상태 대비 유지기간(13주) 동안 50% 이상의 발작 빈도 감소가 있는 환자 비율
20) TEAE(treatment-emergent adverse event.) were defined as AEs that emerged during treatment or that worsened in severity during treatment. Any AE that occurred up to 30 days after a patient's last treatment was considered to be a TEAE.
21) 기저상태 대비 발작 횟수 50%이상 증가
22) The 1981 International League Against EpiEpilepsy Classification of Epileptic Seizures(ILAE) 분류에 따른 진단
23) French et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305. Epilepsia, 2013 Jan;54(1):117 - 125
24) rank ANCOVA 분석 결과이며, Log transformation based ANCOVA 분석의 경우 P value는 각

각 p=0.001, p=0.025임.

25) The most frequently reported TEAEs: occurring in ≥10% of patients

26) 기저상태 대비 발작 횟수 50%이상 증가

27) The 1981 International League Against EpiEpilepsy Classification of Epileptic Seizures(ILAE) 분류에 따른 진단

28) Krauss et al. Randomized phase III study 306: Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. Neurology 2012 May 1;78(18):1408 - 415

29) rank ANCOVA 분석 결과이며, Log transformation based ANCOVA 분석의 경우 P value는 각각 p=0.001, p=0.025임.

30) The absolute risk differences

31) 기저상태 대비 발작 횟수 50%이상 증가

32) Krauss et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307. Epilepsia, 2014 Jul;55(7):1058 - 68

33) 307연장시험은 16주간 맹검 전환기간(blinded conversion period) 및 장기간 공개 치료 기간(long-term open-label treatment period)으로 구성됨. 전환기간(16주) 동안 맹검으로 최대 12mg/day 또는 개별 최대내성용량으로 용량이 조정되었으며(위약군 환자의 경우 2mg/day부터 시작), 공개치료기간에도 용량조절이 가능함.

34) 동 분석에서는 전체 대상환자군의 신청품 관련 장기 안정성, 유효성 평가결과만을 분석하였음. 지역별 결과는 제외함.

35) Seizure outcomes were analyzed in cohorts of patients with the same minimum duration of exposure: patients with ≥6 months of exposure (N = 1,090, 89.6% of the 1,217 ITT patients); patients with ≥9 months of exposure (N = 980); patients with ≥12 months of exposure (N = 874); and patients with ≥24 months of exposure (N = 337).

36) ITT analysis set에서 발작 빈도 변화와 반응률 평가는 LOCF(last observation carried forward)를 이용하여 분석함.

37) Steinhoff et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: A pooled analysis of three phase III studies. Epilepsia, 2013 Aug;54(8):1481-1489

38) 동 분석에서는 전체 대상환자군의 신청품 관련 안정성, 유효성 평가결과만을 분석하였음. 지역별 결과는 제외함.

39) Median percentage changes in the frequency of all partial seizures between baseline and the double-blind phase

40) Median differences from placebo

41) Median percentage changes in the frequency of SG seizures between baseline and the double-blind phase

42) complex partial plus secondary generalized seizures

43) seizure-freedom rates

44) Kramer et al. Perampanel for adjunctive treatment of partial-onset seizures: A pooled dose-response analysis of phase III studies . Epilepsia, 2014 Mar;55(3):423-431

45) 제3상 시험의 maintenance period(13주)에 perampanel 8mg 또는 12mg에 무작위배정되어 시험을 완료하였고, (1)extension study의 blinded conversion period(16주) 또는 (2)extension study의 maintenance period의 1-13주 동안 실제(최종) 용량 12mg을 복용한 환자에서 발작 빈도 자료를 분석함. 지역에 따른 치료 상호작용으로 인해(p=0.042), 라틴 아메리카 지역 환자는 분석에서 제외함. (n=162/1, 480; 치료 코호트의 10.9%).

46) the median percent change in seizure frequency per 28 days versus Baseline
47) occurring in ≥5% of perampanel-treated patients
48) carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin.
49) enzyme (CYP3A4)-inducer antiepileptic drugs: carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin
50) Gidal et al. Perampanel efficacy and tolerability with enzyme-inducing AEDs in patients with epilepsy. Neurology 2015 May 12;84(19):1972 - 1980
51) pooled analysis에 포함된 304임상시험의 경우, 중앙아메리카 및 남아메리카 인구집단의 하위그룹 분석결과, 위약군의 반응률이 타지역에 비해 통계적으로 유의하게 높게 관찰된 바, 지역별 상관관계가 있는 것으로 나타남.(p=0.042) 이에, 해당 환자군을 제외한 분석을 수행함.
52) perampanel - placebo response rates: Median reduction from placebo, 50% Responder rate
53) Hsu et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Perampanel in the Treatment of Partial-Onset Epilepsy. CNS Drugs. 2013 Oct;27(10):817 - 827
54) Zaccara et al. The adverse event profile of perampanel: meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Neurol. 2013 Aug;20(8):1204 - 1211
55) 총 9편의 문헌에서 약 4000여명의 환자가 모집되었고, 이 중 2627명의 환자가 perampanel군에 무작위 배정되어 치료받음.
    : perampanel 0.5mg/일(n=68), 1mg/일(n=65), 2mg/일(n=753), 4mg/일(n=1017), 8mg/일(n=431), 12mg/일(n=293)
56) Statistical heterogeneity was assessed using the I2 test, with an I^2 > 70% indicating heterogeneity. The chi-squared test for heterogeneity was also used. Provided no significant clinical or statistical heterogeneity was present, the analyses used a fixed-effect model.
57) convulsion or status epilepticus
58) fixed-effect model
59) the risk of experiencing a serious AE
60) an increased risk of AE-related study withdrawals
61) risk difference
62) fixed-effect model
63) perampanel 투여기간 동안 34개의 이상반응이 발생함. 이 중 유사 증상은 통합하고(nasopharyngitis와 bronchitis=respiratory infection, asthenia=fatigue, gait disturbance=ataxia, aggression=irritability), 5회 미만 발생한 이상반응들은 분석에서 제외하였으며, PD연구에서 발생한 운동장애의 경우 위약군에서의 발생률이 보고되지 않았으므로 분석에서 제외하여, 총 15개의 이상반응(Dizziness, Ataxia, Fall, Somnolence, Fatigue, Irritability, Headache, Seizure worsening, Akinesia, Weight increase, Rash, Diarrhea, Respiratory infection, Urinary infection, Contusion)으로 정리함.
64) 어지럼증, 졸림, 호흡기 감염 및 운동장애의 경우 이질성(I^2 > 70%)으로 인해 random-effect model을 사용하여 분석함.
65) 발작빈도가 기저상태 대비 50%초과 증가된 경우
66) perampanel 12mg군의 졸림, 4mg군의 호흡기 감염의 경우 이질성(I^2 > 70%)으로 인해 random-effect model을 사용하여 분석함.
67) dose - event relationships
68) 대한신경과학회([redacted])
69) 대한뇌전증학회([redacted])
70) 허가는 부분발작이나 교과서 및 가이드라인 등에서 부분발작의 부가요법에 권고되고 있음을 고려하여 대체약제에 포함함.
71) 신청품의 허가사항 권장용량 기준 1일 사용량은 6mg이므로 상용량을 6mg으로 하여 2,4,8,10,12mg

의 함량비교가 산출(신약 등 협상대상약제 세부평가기준 3.1.3. 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용 환산)

72) 신청품은 약제급여목록표에 등재된 약제와 명백히 다른 작용 기전을 보이는 새로운 계열의 약제로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라 대체약제가중평균금액(신청약제의 단위비용으로 환산된 금액)에 100%를 곱한 금액을 협상생략기준금액으로 함.

73) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

74) 2012-2014년 동안 [redacted]의 연간 환자수를 산출하고, 동 3년(2012-2014년)간의 연평균성장률(CAGR)을 반영하여 당해년도 환자수를 추정함. 단, topiramate, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, zonisamide pregabalin, gabapentin, vigabatrin은 부분발작의 부가요법 외에도 간질의 다른 증상에도 허가 받은 바, 해당 환자수의 불확실성이 존재함.

75) 제약사 제출 예상사용량 (1차년도: [redacted]정, 2차년도: [redacted]정, 3차년도: [redacted]정)

76) 절대재정 = 예상환자수 x 신청품 일일투약비용 x 365일

77) 재정영향 = 예상 환자수 x (신청품 일일투약비용 - 대체약제 가중일일투약비용) x 365