

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

prucalopride succinate(as prucalopride 1, 2mg)

(루칼로정 1,2밀리그램, (주)유영제약)

제형, 성분·함량:

- 1정 중 prucalopride succinate (as prucalopride 1, 2mg)

효능 효과:

- 완하제 투여로 증상완화에 실패한 성인에서 만성변비 증상의 치료

약제급여평가위원회 심의일

2019년 제9차 약제급여평가위원회: 2019년 10월 10일

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2019년 4월 17일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자 의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

□ 최종 결과

○ 제약사가 ■■■원/1mg, ■■■원/2mg 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음

※ 2019년 제9차 약제급여평가위원회 평가결과

○ 평가 금액 이하 수용 시 급여 적정성이 있음

- 신청품은 “완하제 투여로 증상완화에 실패한 성인에서 만성변비 증상의 치료”에 허가받은 약제로, 기존 완하제 대비 열등하다고 보기 어려우나, 소요비용이 대체약제보다 고가로 비용효과적이지 않으므로 비급여함.

- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(■■■원/1mg, ■■■원/2mg) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(■■■원/1mg, ■■■원/2mg)이하를 수용할 경우 상한금액 협상 절차는 생략함

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “완하제 투여에 실패한 만성변비 증상의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 ‘변비’ 적응증에 허가받은 약제로는 부피형성 완하제(psyllium huskm, plantago seed/plantago seed cortex, calcium polycarbophil), 삼투성 완하제(magnesium hydroxide, lactulose concentrated colution, lactitol monohydrate, sorbitol+sodium docusate), 자극성 완하제(bisacodyl) 등이 있으며, 상기 완하제 투여 후 실패한 만성 변비에는 다른 완하제를 투여하거나 병용하여 투여할 수 있는 점¹⁾을 고려 시, 약제의 영양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 아니함

○ 임상적 유용성

- 신청품은 선택적 세로토닌 4형 수용체(5-hydroxytryptamine 4, 5-HT₄) 효능제로서, 세로토닌은 위장관계의 5-HT₄ 수용체에 작용하여 위장관의 연동운동을 증계하고 장관의 분비를 자극하여 대장 통과 시간을 빠르게 하는 약제임²⁾

- 신청품은 교과서³⁾에서 새로운 계열의 완하제로 소개하고 있으며 임상진료지침⁴⁾⁵⁾에서

전통적인 완하제에 반응이 없는 만성 변비 환자 치료에 권고하고 있음

- 관련 학회⁶⁾에서는 1차 완하제는 부피형성 완하제 또는 삼투성 완하제를 선택하게 되며, 이들 약제에도 효과가 없거나 부족하면 추가/교체를 하게 되면 효과적인 경우가 있으며 신청품과 같은 위장운동 촉진제를 고려한다는 의견임.
- [만성특발성변비 체계적 문헌고찰 및 네트워크 메타분석]⁷⁾ 무작위배정, 위약 대조군 대비 4주 이상 만성특발성변비를 투약한 총 21개 문헌(n=9,189) 중 신청품을 투여한 문헌 9개를 포함하여 체계적 문헌 고찰 및 메타분석 결과, 신청품은 1차 지표인 주당 3회 이상 SCBM⁸⁾에서 위약 대비 우월하였으나 어느 약도 network 메타분석에서는 우월하지 않았음.
 - 2차 지표인 기준(baseline) 대비 주당 자발적 배변 횟수의 변화는 bisacodyl만이 다른 약제에 비해 우월한 것으로 나타남.
- [위약대조 12주 비교^①]⁹⁾ 다기관, 무작위배정, 위약대조 시험으로 다른 약물로 인해 발생하였거나 수술을 포함한 질환으로 인해 발생한 이차성 변비를 제외한 18세 이상 만성 변비 환자에 신청품을 투약한 후 12주째 주당 3회 이상 SCBM을 비교한 결과, 신청품에서 30.9%로 대조군 12.0%에 비해 유의한 차이를 보였음(p<0.001)
 - 환자군의 특징으로, 이전에 변비 치료를 위하여 완하제에 적절하게 반응하지 않은 경우에 해당하는 환자는 전체 83.7%, 신청품에서 83.1%, 대조군에서 84.2%이었음.
 - 치료 중 배변 횟수가 3회 이상 되지 않는 경우 bisacodyl 15mg까지 투여 허용된 것을 제외하고 다른 완하제는 허용되지 않았음. 주당 평균 bisacodyl의 투여는 신청품에서 1.9정, 대조군에서 2.1정이었으며, 전체 12주 시험 기간 동안 신청품에서 0.9정, 대조군에서 1.9정, baseline 대비 각각 1.0정, 0.1정씩 감소하였음(p<0.001).
- [위약대조 12주 비교^②]¹⁰⁾ 다기관, 무작위배정, 위약대조 3상 임상시험으로, 다른 약물로 인해 발생하였거나 수술을 포함한 질환으로 인해 발생한 이차성 변비를 제외한 18세 이상 만성 변비 환자에 신청품을 투약한 후 12주째 주당 3회 이상 SCBM을 비교한 결과, 신청품에서 33.3%로 대조군 12.0%에 비해 유의한 차이를 보였음(p<0.001)
 - 이전에 변비 치료를 위하여 완하제에 적절하게 반응하지 않은 경우에 SCBM 지표를 측정된 결과는 신청품에서 25.0%, 대조군에서 8.8%로 유의한 차이를 보였음(p<0.001).
- [위약대조 12주 비교^③]¹¹⁾ 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 3상 임상시험으로 다른 약물로 인해 발생하였거나 수술을 포함한 질환으로 인해 발생한 이차성 변비를 제외한 18세 이상 만성 변비 환자에 신청품을 투약한 후 12주째 3회 이상 SCBM을 비교한 결과, 신청품에서 23.9%로 대조군 12.1%에 비해 유의한 차이를 보였음(p<0.01).
 - 환자군의 특징으로, 이전에 변비 치료를 위하여 완하제에 적절하게 반응하지 않은 경우에 해당하는 환자는 전체 80.3%, 신청품에서 81.4%, 대조군에서 77.9%이었음.

- [위약대조 12주 비교④]¹²⁾ 대기관, 무작위 배정, 위약대조 3상 임상 시험으로 다른 약물로 인해 발생하였거나 질환으로 인해 발생한 이차성 변비를 제외한 18세 이상 만성 변비 환자에 신청품을 투약한 후 12주째 3회 이상 SCBM 측정 결과를 비교한 결과, 신청품에서 19.5%로 대조군 9.6%에 비해 유의한 차이를 보였음($p < 0.01$).
 - 환자군의 특징으로, 이전에 변비 치료를 위하여 완하제에 적절하게 반응하지 않은 경우에 해당하는 환자는 전체 83.2%, 신청품에서 78.9%, 대조군에서 86.0%였음.
- [위약대조 24주 비교]¹³⁾ 대기관, 무작위배정, 이중맹검 위약대조 시험으로 다른 약물로 인해 발생하였거나 질환으로 인해 발생한 이차성 변비를 제외한 18세 이상 만성 변비 환자에 신청품을 투약한 후 24주째 주당 3회 이상 SCBM을 비교한 결과, 신청품에서 25.1%로 대조군 20.7%에 비해 유의한 차이를 보이지 않았음($p < 0.367$).
- [이차성 변비 위약대조군 4주 비교]¹⁴⁾ 단일기관, 이중맹검, 위약대조 임상 2상 시험으로 아편형제제 유발성 변비(OIC) 성인 환자($n=132$)에 대해 신청품을 4주 투약하여 평균 주 1회 SCBM 환자 비율을 측정한 결과, 주 1회 이상 SCBM 증가한 환자 비율이 첫째 주에 신청품 2mg에서 43.8%, 위약군 23.4%로 유의한 차이를 나타냈으며, 4주간 평균은 신청품 2mg 투여군에서 35.9%, 위약군에서 23.4%로 나타났으나 유의한 차이는 없었음.
 - 4주 치료 후 주 3회 이상 SBM¹⁵⁾은 신청품 군에서 60.7%, 위약에서 43.3%로 나타남.

※ 위약대조 대체약제 관련 임상

- (부피형성 완하제) [psyllium husk] 계실(diverticuli)이 있지만 건강한 변비환자($n=9$)를 대상으로 환자 위약대조군 cross-over로 psyllium husk를 8주 투여, 4주 wash-out한 결과, stool consistency(no. w/hard stools; psyllium 1 vs placebo 6, $p < 0.05$), 변비 증상을 보이는 환자 수(2 vs 16, $p < 0.05$)에서 유의한 차이를 보였음
- (삼투성 완하제) [lactulose] 가정간호를 받는 노인 변비 환자($n=42$)를 대상으로 2주 주기로 12주 동안 15-30ml/daily로 lactulose를 투여하여 parallel, 이중맹검, 무작위 배정 임상 시험을 진행한 결과, stool frequency는 0.7 vs 0.5 BM/d로 유의한 차이가 있었으며($p < 0.02$), 최소 1회 이상 BM이 있는 날의 비율(0.50-0.62 vs 0.42-0.52, $p < 0.05$), 중증 소화기 증상¹⁶⁾ 감소 지표에서 유의한 개선($p < 0.04$)을 보였음

○ 비용 효과성 평가

- 식약처 허가사항, 급여기준, 임상진료지침 및 학회의견 등을 고려하여 대체약제로 부피

형성 완하제(plantago seed/plantago seed cortex, psyllium husk, calcium polycarbophil) 및 삼투성 완하제(magnesium hydroxide, magnesium oxide, lactulose concentrated solution, lactitol monohydrate)를 선정함.

- 신청품의 1일 투약비용은 ■■■원으로, 대체약제 가중 투약비용인 ■■■원 대비 고가임
 - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용¹⁷⁾은 ■■■원/1mg, ■■■원/2mg임
 - 약가협상생략기준금액¹⁸⁾은 ■■■원/1mg, ■■■원/2mg 임.

○ 재정 영향 검토

- 제약사 제출 예상 사용량¹⁹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁰⁾은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고, 대체약제인 plantago seed/plantago seed cortex, psyllium husk, calcium polycarbophil, magnesium hydroxide, magnesium oxide, lactulose concentrated solution, lactitol monohydrate 등의 대체로 인한 재정증분은 없음²¹⁾.

○ 제외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일, 스위스, 이탈리아 약가집에 수재되어 있음

References

- 1) 변비 약물 치료의 지침-어떤 약제를, 언제 사용해야 하는가? 대한내과학회지: 제88권 제1호 2015.
- 2) 만성 기능성 변비의 진단과 치료 임상 진료지침 개정안 2015(대한내과학회지: 제91권 제2호 통권 제672호 2016)
- 3) Harrison's Principles of Internal Medicine. 20e. 2018.
- 4) 만성 기능성 변비의 진단과 치료 임상 진료지침 개정안. 대한내과학회지: 제91권 제2호 2016.
- 5) World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Constipation: a global perspective. November 2010.
- 6) 대한소화기기능성질환·운동학회 () ()
- 7) Nelson AD et al, Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis.Gut. 2017 Sep;66(9):1611-1622.
- 8) SCBM(spontaneous complete bowel movement) : 완전 자발적 배변
- 9) Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. N Engl J Med. 2008 May 29;358(22):2344-54.
- 10) Ke M, Zou D, Yuan Y, Li Y, Lin L, Hao J, Hou X, Kim HJ. Prucalopride in the treatment of chronic constipation in patients from the Asia-Pacific region: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurogastroenterol Motil. 2012 Nov;24(11):999-e541.
- 11) Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation--a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Feb 1;29(3):315-28.
- 12) Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. Gut. 2009 Mar;58(3):357-65.
- 13) Piessevaux H, Corazziari E, Rey E, Simren M, Wiechowska-Kozłowska A, Kerstens R, Cools M, Barrett K, Levine A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of long-term treatment with prucalopride. Neurogastroenterol Motil. 2015 Jun;27(6):805-15.
- 14) Sloots CE, Rykx A, Cools M, Kerstens R, De Pauw M. Efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic noncancer pain suffering from opioid-induced constipation. Dig Dis Sci. 2010 Oct;55(10):2912-21.
- 15) SBM(spontaneous Bowel Movement) : 자발적 배변
- 16) GI symptoms : tenesmus(후중(後重), 배설 후 뒤가 무지근한 증세), grping(움킴 통증), cramping(경련통), flatulence(위창자 내 공기 참), bloating(복부 팽창)
- 17) 대체약제 가중투약비용을 신청품의 2mg에 대응시키고 나머지 함량을 「약제의 결정 및 조정 기준」 [별표 1] 약제 상한금액의 산정, 조정 및 가산 기준 에 따라 함량 산식에 따라 산출함
- 18)
- 19) 제약사 제출 예상 사용량

	용량별 환자수 점유율	1차년도	2차년도	3차년도
prucalopride 1mg	%			
prucalopride 2mg	%			

20) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가

21) 재정 증감액 = (신청약가 - 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액) × 제약사 제시 예상 사용량