

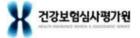
약제 요양급여의 적정성 평가 결과

safinamide 50mg

(에퀴피나필름코팅정50밀리그램, 한국에자이(주))

□ 제형, 성분·함량: - 1 정 중 safinamide 50mg	
□ 효능 효과: - 운동 동요 증상(end of dose motor fluctuations)이 있는 특발성 파킨슨병 자에서 레보도파 함유 제제의 보조요법	환
□ 약제급여평가위원회 심의일 2020년 제10차 약제급여평가위원회: 2020년 10월 12일	
- 약제급여기준 소위원회 심의일: 2020년 8월 14일	

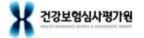
※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용 (신청자 의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개 대상에서 제외하였습니다.





가. 평가 결과

- □ 급여의 적정성이 있음
 - 신청품은 "운동 동요 증상(end of dose motor fluctuations)이 있는 특발성 파킨슨병 환자 에서 레보도파 함유 제제의 보조요법"에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 효과가 유사하 며 소요비용이 대체약제보다 저렴하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협 상생략기준금액(이하로 상한금액 협상절차를 생략함.





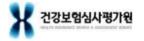
나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 "운동 동요 증상(end of dose motor fluctuations)이 있는 특발성 파킨슨병 환자에서 레보도파 함유 제제의 보조요법"에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 rasagiline 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.

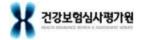
○ 임상적 유용성

- 신청품은 MAO-B inhibitor(monoamine oxidase type B inhibitor)로, "운동 동요 증상 (end of dose motor fluctuations)이 있는 특발성 파킨슨병 환자에서 레보도파 함유 제제 의 보조요법"에 허가받은 약제임.
- 교과서¹⁾²⁾³⁾ 및 가이드라인⁴⁾⁵⁾에서 신청품은 운동동요 증상이 있는 특발성 파킨슨병 환자 의 레보도파 보조요법으로 권고됨.
- [위약 대조 3상: Study 016]⁶⁾ 운동동요 증상을 보이는 30~80세 파킨슨병 환자 669명을 대상으로 levodopa의 보조적 요법으로 위약, safinamide 50mg군, 100mg군으로 1:1:1 배정하여 24주 시행한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조, 3상 임상시험 결과,
 - 1차 평가지표인 이상운동증이 없는 on time의 변화는 위약대비 safinamide 50mg군이 0.51시간(95% CI, 0.07~0.94; p=0.0223), 100mg군이 0.55시간(95% CI, 0.12~0.99; p=0.0130) 증가하였음.
 - 2차 평가지표인 off time은 위약대비 safinamide 50mg군이 0.6시간(95% CI, -0.9~ 0.2; p=0.0043) 100mg군이 0.6시간(95% CI, -1.0~ 0.2; p=0.0034) 감소하였음.
 - 안전성 평가 결과 가장 빈번한 이상반응은 이상운동증(safinamide 50mg군 21.1%, 100mg군 18.3%, 위약군 12.6%)이었고, 대부분 mild 또는 moderate 하였음. 치료 관련 이상반응의 발생빈도나 치료중단율에서 군간 차이는 발견되지 않았음.
- [위약 대조 3상: Study 018]⁷⁾ Study 016 시험 완료 시 임상적으로 유의한 이상반응이 나타났거나 운동동요증상이 악화된 환자를 제외하고, 추가 연구를 진행할 의사가 있는 환자 544명을 대상으로 2년간 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조, Study 016의 확장연구를 진행하였음.
 - 1차 평가지표인 기저시점 대비 치료 2년 시점의 DRS 총점⁸⁾의 변화는 safinamide 50mg군이 0.19점, safinamide 100mg군이 0.28점, 위약군이 +0.32점으로 위약대비 safinamide 50mg군이 0.51점(95% CI, -1.32~ 0.29; p=0.2125), safinamide 100mg군이 0.59점(95% CI, -1.40~ 0.21; p=0.1469)로 유의한 차이를 보이지 못함.





- 2차 평가지표 중 이상운동증이 없는 on time은 위약 대비 safinamide 50mg군이 0.67시간(95% CI, 0.23~1.11; p=0.0031), 100mg군이 0.83시간(95% CI, 0.39~1.27; p=0.0002) 증가하였고, off time은 위약 대비 safinamide 50mg군이 0.62시간(95% CI, -0.98~-0.25; p=0.0011), 100mg군이 0.75시간(95% CI, -1.11~-0.38; p<0.0001) 감소하였음.
- 안전성 평가 결과, safinamide군이 위약군 보다 이상운동증이 자주 발생하였으나 (50mg군 31.2%, 100mg군 27.8%, 위약군 21.7%), 심각한 이상반응 발생률과 중도탈 락율은 각 군에서 유사하였음.
- [위약 대조 3상: SETTLE]⁹⁾ 30~80세 파킨슨병 환자 549명을 대상으로 levodopa의 보조 적 요법으로 위약, safinamide군¹⁰⁾으로 1:1 배정하여 24주 시행한 다기관, 무작위배정, 이 중맹검, 위약 대조, 3상 임상시험 결과,
 - 1차 평가지표인 이상운동증이 없는 on time의 변화는 위약 대비 safinamide군이 0.96시간(95% CI, 0.56~1.37; p<0.001) 증가하였음.
 - 2차 평가지표인 off time의 변화는 위약 대비 safinamide군이 1.03시간(95% CI, -1.40~ 0.67; p<0.001) 감소하였음.
 - 안전성 평가 결과 이상반응은 safinamide군 186명(67.9%), 위약군 190명(69.1%)에서 보고되었음. safinamide군에서 가장 빈번한 이상반응은 이상운동증(safinamide군 14.6%, 위약군 5.5%)이었음.
- [위약 대조 3상]¹¹⁾ wearing off를 겪고 있는 파킨슨병 환자 406명을 대상으로 levodopa의 보조적 요법으로 위약, safinamide 50mg군, 100mg군으로 1:1:1 배정하여 24주 시행한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조, 3상 임상시험 결과,
 - 1차 평가지표인 이상운동증이 없는 on time의 변화는 위약 대비 safinamide 50mg군이 1.39시간(95% CI, 0.67~2.11; p=0.0002), safinamide 100mg군이 1.66시간(95% CI, 0.93~2.39; p<0.0001) 증가하였음.
 - 2차 평가지표인 off time의 변화는 위약 대비 safinamide 50mg군이 1.25시간(95% CI, -1.92~-0.58; p=0.0003), safinamide 100mg군이 1.72시간(95% CI, -2.40~1.04; p<0.0001) 감소하였음.
 - 안전성 평가 결과, 시험약과 연관된 이상반응은 위약군 35명(24.8%), safinamide 50mg군 42명(31.6%), safinamide 100mg군 40명(30.3%)에서 보고되었음.
- [네트워크 메타분석]¹²⁾ 운동동요증상이 있는 파킨슨병 환자의 levodopa 병용요법으로 safinamide와 entacapone의 효과를 비교하기 위하여 시행한 메타분석 결과,
 - 일일 총 off time 변화에서 entacapone은 -0.346, safinamide는 -0.368로 유의한 차이는 없었으며(p=0.8483), 일일 총 on time 변화에서도 entacapone은 0.397, safinamide는 0.202로 유의한 차이는 없었음(p=0.1764).





- 관련 학회13)14)에 따르면 신청품은 파킨슨병 환자에서 MAO-B inhibition을 통한 운동기 능개선 효과를 보였으며, 이외에도 통증과 우울증의 개선에 유의한 효과를 보이므로 파 킨슨병 환자 치료에 유용한 약제로 선택이 가능함.

○ 비용 효과성

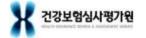
- 신청품의 허가사항, 가이드라인 및 급여기준 등을 고려하여 MAO-B 억제제(selegiline, rasagiline), dopamine 효현제(pramipexole, ropinirole), COMT 억제제(entacapone, opicapone)를 대체약제로 선정함.
- 신청품의 1일 소요비용 원은 대체약제 1일 소요비용 원 대비 저렴하므로 비용 효과적임.
 - 대체약제 가중평균가로 환산한 신청품의 단위비용은 원이고, 신청품의 약가협상 생략기준금액15)은 워임.
 - 신청약가는 대체약제 중 rasagiline의 약가인하예정16) 금액을 반영한 대체약제 가중 평균가 및 약가협상생략기준금액17)보다 저가임.
 - 신청함량 외 허가에 따른 용법용량 함량이 모두 등재 신청18)되어야 하나, 100mg은 국내 허가가 없고, 제약사에서 100mg 도입이 불가능함을 소명¹⁹⁾하였으며, 100mg 함량 미도입에 따른 재정불확실성을 해소하기 위하여 50mg과 100mg의 예상사용비 율(임상논문²⁰⁾ 및 WHO DDD²¹⁾ 참고)을 고려²²⁾하여 원으로 신청함.

○ 재정 영향23)

- 신청약가 기준
 - 제약사 제출 예상사용량24)을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은25) 1차 년도 약 억원, 3차년도 약 억원이고, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년 도 약 억원, 3차년도 약 억원이 감소할 것으로 예상됨26).
 - ※ 신청품의 대상 환자 수 및 연간 투여횟수, 투여기간, 시장 점유율 등에 따라 재정영 향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 7개국(미국, 일본, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국)의 약가집 에 수재되어 있음.



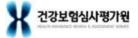


Reference

- 1) Harrison's Principles of Internal Medicine. 20e. 2018.
- 2) Current Medical Diagnosis and Treatment. 59e. 2020.
- 3) Clinical Neurology. 10e. 2018.
- 4) NICE guideline. Parkinson's disease in adults. Published: 19. July 2017.
- 5) EFNS/MDS-ES GUIDELINES. European Journal of Neurology 2013, 20: 5 15.
- 6) Borgohain et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. Movement disorders 2014;29(2):229-237
- 7) Borgohain et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. Movement disorders 2014;29(10):1273-1280
- 8) Dyskinesia Rating Scale Goetz et al. Utility of an objective dyskinesia rating scale for Parkinson's disease: inter- and intrarater reliability assessment. Mov Disord 1994;9:390-394.
- 9) Schapira et al. Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: a Randomized Clinical Trial. JAMA neurology 2017;74(2):216–224
- 10) 첫 2주간은 safinamide 50mg을 1일 1회 복용하여 내약성을 확인하고, 그 이후에는 safinamide 100mg을 1일 1회 복용함.
- 11) Hattori et al. Efficacy and safety of safinamide as an add-on therapy to L-DOPA for patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II/III study. Parkinsonism and Related Disorders 2020;75:17-23
- 12) Schnitker et al, Meta-analysis of placebo-controlled clinical trials of safinamide and entacapone as add-on therapy to levodopa in the treatment of Parkinson's disease, European neurological review 2015, 10(1): 15–22

13)	대한신경과학회()
14)	대한퇴행성신경질환학회()
15)	
16)	
17)	

- 18) 신약 등 협상 대상 약제의 세부평가기준 1.4.1. 여러 함량이 필요한 약제
 이 제 외국의 허가 함량 및 대상 환자의 특성을 고려하여, 신청함량 외에 타함량이 필요한 경우, 허가에 따른 용법용량 함량이 모두 등재 신청된 후 검토하도록 함.
- 19)
 20) Tsuboi et al., Long-term safety and efficacy of safinamide as add-on therapy in levodopa-treated Japanese patients with Parkinson's disease with wearing-off: Results of an open-label study, Journal of the Neurological Sciences (2020) 203명 중 107명이 100mg으로 증량하였으나 5명이 다시 50mg으로 감량함.
- 21) WHO DDD 75mg
- 23) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 24) 제약사 제출 예상 사용량 1차년도 정, 2차년도 정, 3차년도 정, 3차년도





- 25) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가 * 병용약제 비용을 제외한 신청품의 약품비만 고려함
- 26) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함. 신청약제와 대체약제에 병용투여되는 levodopa/DDCI의 투약 비용은 동일하다고 가정하여 병용약 제의 비용은 생략함.

재정증감액 = (신청약가-대체약제의 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량

