

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 환자에서 레보도파 함유 제제의 보조요법

☐ **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 환자에서 레보도파 함유 제제의 보조요법”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 효과가 유사하며 소요비용이 대체약제보다 저렴하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액() 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 제제의 보조요법”에 허가받은 약제임.
- 교과서¹⁾²⁾³⁾ 및 가이드라인⁴⁾⁵⁾에서 신청품은 운동동요 증상이 있는 특발성 파킨슨병 환자의 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 나타나거나 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 중도탈락율은 각 군에서 유사하였음.
- [위약 대조 3상: SETTLE]⁹⁾ 30~80세 파킨슨병 환자 549명을 대상으로 levodopa의 보조적 요법으로 위약, safinamide군¹⁰⁾으로 1:1 배정하여 24주 시행한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 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⁾ 운동장애증상이 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 운동기능개선 효과를 보였으며, 이외에도 통증과 우울증의 개선에 유의한 효과를 보이므로 파킨슨병 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 ■■■원임.
 - 신청약가는 대체약제 중 rasagiline의 약가인하예정¹⁶⁾ 금액을 반영한 대체약제 가중평균가 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 예상사용비율(임상논문²⁰⁾ 및 WHO DDD²¹⁾ 참고)을 고려²²⁾하여 ■■■원으로 신청함.

○ 재정 영향²³⁾

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 7개국(미국, 일본, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국)의 약가집에 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
 - 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
- 22)
- 23) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 24) 제약사 제출 예상 사용량 1차년도 정, 2차년도 정, 3차년도 정

- 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 병용약제의 비용은 생략함.
 재정증감액 = (신청약가-대체약제의 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량