

에퀴피나필름코팅정50밀리그램(사피나미드메실산염)(한국에자이(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	safinamide 50mg
제형 및 성상	백색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정
효능·효과	운동 동요 증상(end of dose motor fluctuations)이 있는 특발성 파킨슨병 환자에서 레보도파 함유 제제의 보조요법
용법·용량	1. 이 약은 레보도파 함유 제제와 병용으로 투여한다. 이 약은 1일 1회 50mg으로 투여를 시작하며, 개개 환자의 반응과 내약성에 근거하여 1일 1회 100mg(50mg2정)으로 증량할 수 있다. ¹⁾ 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 2. 간장애 환자 경증의 간장애(Child-Pugh A) 환자에서의 용량 조절은 필요하지 않다. 중등도의 간장애(Child-Pugh B) 환자에서 이 약의 용량은 1일 50mg을 초과해서는 안된다. 중증의 간장애 환자(Child-Pugh C)에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
의약품 분류	전문의약품
품목허가일	2020년 6월 24일

1) 식약처 허가사항 중 사용상의 주의사항 11.전문가를 위한 정보에서 “주) 이 약의 허가된 1일 상용량은 50mg이며, 최대 100mg이다.”라고 언급되어 있음.

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

- 파킨슨병은 뇌의 흑색질에서 도파민(dopamine)을 생산하는 신경세포가 줄어들어 발생하는 만성 진행성 퇴행성 신경계질환으로 진전(떨림), 근육 강직, 서동 등의 운동장애 및 치매, 불안 등의 비운동장애를 동반함.
- 파킨슨병의 치료의 부작용은 운동성 부작용과 비운동성 부작용으로 나뉨.
 - 운동성 부작용에는 운동성 동요, 이상운동증 등이 있으며 비운동성 부작용에는 행동 장애, 저혈압, 위장관 이상 등이 있음.
 - 운동성 동요는 levodopa 사용 중에 농도가 떨어지면서 파킨슨병 증상이 다시 나타나는 증상으로 levodopa의 흡수 장애, 도파민 저장 능력 퇴화, 도파민성 신경계 손상, 도파민 감수성 변화가 원인임.

□ 가이드라인

- NICE guideline: Parkinson's disease in adults (published July 2017)

[운동 증상의 약물치료]

- 1차 치료

- 운동 증상이 삶의 질에 영향을 주는 초기 단계 환자에게 levodopa 투여
- 운동 증상이 삶의 질에 영향을 주지 않는 초기 단계 환자에게 levodopa, dopamine agonist, MAO-B inhibitor 투여 가능

- 운동 증상의 보조 치료

- levodopa를 적절하게 투여하였음에도 불구하고 dyskinesia 또는 운동 동요증상을 보이는 환자는 levodopa 부가요법으로 dopamine agonist 또는 MAO-B inhibitor, COMT inhibitor 투여를 권장
- Dopamine agonist는 non-ergot derived dopamine agonist를 택하고, ergot derived dopamine agonist는 모니터링이 필요하므로 non-ergot derived dopamine agonist에 의해 증상 조절이 안 될 경우에만 고려하도록 함

<기전별 특성>

	Dopamine agonists	MAO-B inhibitors	COMT inhibitors	Amantadine
운동 증상	개선	개선	개선	근거 없음
일상생활운동	개선	개선	개선	근거 없음
Off time	더 감소	감소	감소	관련 연구 없음
부작용	중등도	다소 적음	다소 많음	관련 연구 없음
환각증상	높음	낮음	낮음	관련 연구 없음

○ Canadian guideline for parkinson disease, 2nd edition²⁾

- PHARMACOLOGIC THERAPY FOR MOTOR SYMPTOMS IN EARLY PARKINSON DISEASE
 - dopamine agonist는 파킨슨 질환의 초기 치료에 사용됨
 - ergot-derived dopamine agonist(bromocriptine)은 1차 치료에 사용될 수 없음
 - monoamine oxidase B inhibitors는 파킨슨 질환의 초기 치료에 사용 가능함.
 - amantadine을 파킨슨 초기 치료에 사용할 근거는 불충분함
 - 항콜린제는 파킨슨의 1차 치료로 사용해서는 안 됨
- PHARMACOLOGIC THERAPY FOR MOTOR SYMPTOMS IN LATER PARKINSON DISEASE
 - catechol-o-methyl transferase inhibitors(entacapone)과 monoamine oxidase B inhibitors(rasagiline)은 motor fluctuation(운동 동요)이 있는 파킨슨 후기 환자의 off-time을 줄이는 데에 사용될 수 있음
 - dopamine agonist(pramipexole, ropinirole)은 진행성 파킨슨 환자의 운동 동요 증상 조절에 사용될 수 있음

2) Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. CMAJ 2019.e

Table 4. Medications for treatment of *de novo* patients (rating of evidence)

Class	Examples
MAO-B inhibitors	Rasagiline (grade: A)
	Selegiline (grade: A)
Dopamine agonists	Pramipexole (grade: A)
	Ropinirole (grade: A)
	Rotigotine transdermal patch (grade: A)
	Bromocriptine
Levodopa	Levodopa-carbidopa immediate-release (grade: A)
	Levodopa-benserazide immediate-release (grade: A)
Amantadine	(grade: D)
Anticholinergics (should not be used as first-line treatment)	Benzotropine (grade: B)
	Trihexyphenidyl (grade: B)

Note: MAO-B = monoamine oxidase B.

Table 5. Potential benefit and harms of initial Parkinson disease medication options

	Levodopa	Dopamine agonists	MAO-B inhibitors
Motor symptom improvement	+++	++	+
Motor complications	+++	++	+
Specific adverse events*	++	+++	+

Note: MAO-B = monoamine oxidase B.

*Impulse control disorders, excessive sleepiness, and hallucinations.

(2) 약제 특성

- 신청품은 “운동 동요 증상(end of dose motor fluctuations)이 있는 특발성 파킨슨병 환자에서 레보도파 함유 제제의 보조요법”에 허가받은 약제임.
- 신청품은 선택적이고 가역적인 MAO-B 억제 효과를 가지며, 내인성 도파민 및 레보도파에서 기원한 도파민의 뇌의 농도를 증가시킴. 이 약은 또한 비-도파민성 효과(전압 개폐 나트륨 채널 억제 효과를 통한 글루탐산 방출 억제 효과)를 가짐³⁾.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 교과서⁴⁾⁵⁾⁶⁾ 및 가이드라인⁷⁾⁸⁾에서 신청품은 운동동요 증상이 있는 특발성 파킨슨병 환자의 레보도파 보조요법으로 권고됨.

(4) 임상시험 결과

- 신청품의 문헌으로 무작위배정 비교 임상 시험 4편, 네트워크 메타분석 1편을 선정하여 총 5편을 검토함.
- [위약 대조 3상: Study 016]⁹⁾ 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.

3) 식약처 허가사항 약리기전

4) Harrison's Principles of Internal Medicine. 20e. 2018.

5) Current Medical Diagnosis and Treatment. 59e. 2020.

6) Clinical Neurology. 10e. 2018.

7) NICE guideline. Parkinson's disease in adults. Published: 19. July 2017.

8) EFNS/MDS-ES GUIDELINES. European Journal of Neurology 2013, 20: 5-15.

9) 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

- 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 치료중단을 에서 군간 차이는 발견되지 않았음.

○ [위약 대조 3상: Study 018]¹⁰⁾ Study 016 시험 완료 시 임상적으로 유의한 이상반응이 나타났거나 운동동요증상이 악화된 환자를 제외하고, 추가 연구를 진행할 의사가 있는 환자 544명을 대상으로 2년간 다기관, 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조, Study 016의 확장연구를 진행하였음.

- 1차 평가지표인 기저시점 대비 치료 2년 시점의 DRS 총점¹¹⁾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]¹²⁾ 30~80세 파킨슨병 환자 549명을 대상으로 levodopa의 보조적 요법으로 위약, safinamide군¹³⁾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 190

10) 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

11) 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.

12) 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

13) 첫 2주간은 safinamide 50mg을 1일 1회 복용하여 내약성을 확인하고, 그 이후에는 safinamide 100mg을 1일 1회 복용함.

명(69.1%)에서 보고되었음. safinamide군에서 가장 빈번한 이상반응은 이상운동증(safinamide군 14.6%, 위약군 5.5%)이었음.

- **[위약 대조 3상]**¹⁴⁾ 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]**¹⁵⁾ 운동장애 증상이 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).

(5) 학회의견

- 관련 학회¹⁶⁾¹⁷⁾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.

14) 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

15) 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

16) 대한신경과학회()

17) 대한퇴행성신경질환학회()

(6) 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.

(7) 급여기준 검토결과

- 약제급여기준 소위원회(일자: 2020년 8월 14일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[일반원칙] 항파킨슨 약제	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 작용기전별로 1품목씩 인정함. 나. 복합제제의 경우는 복합된 제제수를 각각 1품목으로 약제를 투여한 것으로 인정함. 다. 중증파킨슨씨병에 한하여 Levo-dopa 제제는 속효성(Short-acting) 제제와 지속성(Long-acting) 제제를 투여할 수 있음. ※ 항파킨슨 약제 작용기전별 분류 1) Levo-dopa agents (Short acting agents, Long acting agents) 2) Dopamine agonists 3) MAO-B inhibitors (Monoamine oxidase inhibitor type B inhibitor) 4) Antiviral agents 5) Anti-cholinergic agents 6) COMT inhibitors (Catechol-o-methyltransferase inhibitor) (고시 제2018-253호, '18.12.1.)

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 7개국(미국, 일본, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국)의 약가집에 수재되어 있음.
- 제외국 평가결과
 - PBAC에서 권고하고 있으며 CADTH에서는 권고되지 않음.