

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Rasagiline mesylate(as rasagiline 1mg) 1.56mg
(아질렉트정 , 한국룬드백(주))

제형, 성분함량 :

- Rasagiline mesylate(as rasagiline 1mg) 1.56mg : 한쪽 면의 위쪽에 “GIL”, 아래쪽에 “1”이 새겨진 흰색 또는 거의 흰색의 모서리가 있는 편평한 원형 정제

효능 효과

○ 특발성 파킨슨병의 치료: 초기 파킨슨병 환자에서 단독요법(레보도파 없이) 또는 운동요증상(end of dose motot fluctuations)이 있는 환자에서 레보도파의 보조요법

약제 급여 평가 위원회 심의일

2014년 제3차 약제급여평가위원회 : 2014년 3월 6일

※ 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 “특발성 파킨슨병의 치료 - 초기 파킨슨병 환자에서 단독요법(레보도파 없이) 또는 운동 동요 증상(end of dose motor fluctuations)이 있는 환자에서 레보도파의 보조요법”에 허가받은 약제로 대체약제 간 효과의 차이가 있다고 보기 어렵고, 소요비용이 대체약제 대비 저가이므로 급여의 적정성이 있음.

○ 급여 기준(안)

- 허가사항 및 ‘항파킨슨 약제’ 일반 원칙 범위 내에서 사용 시 요양급여함을 원칙으로 함.

※ 항파킨슨 약제 일반 원칙

구 분	세부인정기준 및 방법
[일반원칙] 항파킨슨 약제	<p>허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>가. 작용기전별로 최대 4종 범위 내에서 1종 당 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.</p> <p>※ 항파킨슨 약제 작용기전별 분류</p> <ol style="list-style-type: none"> 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) <p style="text-align: right;">(고시 제2013-127호, '13.9.1)</p>

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “특발성 파킨슨병의 치료: 초기 파킨슨병 환자에서 단독요법(레보도파 없이) 또는 운동 동요 증상(end of dose motor fluctuations)이 있는 환자에서 레보도파의 보조요법”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 selegiline, pramipexole, ropinirole, entacapone 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 교과서¹⁾²⁾ 및 가이드라인³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾에서 환자의 연령, 증상의 정도 및 약물의 부작용 등을 고려하여 파킨슨병 치료약물을 선택하도록 함.
 - levodopa는 파킨슨 증상치료의 표준치료로서 효과적인 약물이나 dopaminergic side effects 유발로 가장 나중에 투여토록 함.
 - 초기 파킨슨병 치료에 2세대 dopamine agonist(pramipexole, ropinirole), MAO-B 억제제(신청품, selegiline)을 투여하고, 운동 동요 증상이 있는 후기 파킨슨병 치료에는 levodopa와 병용하여 dopamine agonist, MAO-B 억제제, COMT 억제제를 투여함.
- 신청품은 MAO-B(Monoamine oxidase type B) 억제제로서 동일 계열 약제인 selegiline과 달리 바람직하지 않은 amphetamine 대사체를 생성하지 않으며,⁷⁾⁸⁾ 초기 파킨슨 환자에 단독요법으로 증상 개선 효과가 있으며, motor fluctuation이 있는 환자에 levodopa의 보조요법으로서 “off” time을 줄이는 효과가 있음⁹⁾.
- RCT, 이중맹검, 위약대조, parallel-group, 다기관 임상연구(TEMPO study)에서 35세 이상으로 최소 2개 이상의 파킨슨병 증상이 있고, Hoehn and Tahr stage III 보다 심하지 않은 환자(404명)에 단독요법으로 rasagiline 1mg/일(134명), 2mg/일(132명), 위약(138명)을 투여한 결과¹⁰⁾,
 - 1차 효과 평가지표인 26주간의 total UPDRS¹¹⁾ score가 baseline 대비 신청품 1mg vs. 위약군이 -4.20(95% CI: -5.66 to -2.73, P<.001), 2mg vs. 위약군이 -3.56(95% CI: -5.04 to -2.08, P<.001)로 유의한 차이를 보임.
 - 이상반응은 신청품군이 대조군에 비하여 빈번하지 않았고 대부분의 이상반응은 감염(16%), 두통(12%)이었음.
- RCT, 이중맹검, 위약대조, 다국적, 다기관 임상연구(ADAGIO study)에서 30~80세,

Hoehn and Tahr stage III 미만의 파킨슨 환자(1,176명)에 신청품 1mg 혹은 2mg, 위약을 투여한 결과,¹²⁾¹³⁾

- 신청품 1mg, 2mg군이 위약군 대비 12주와 36주 사이의 UPDRS 점수의 기울기 변화 비교 시, 신청품군이 더 천천히 악화되는 것으로 나타남. baseline과 72주 사이의 평균 총 UPDRS 점수변화는 신청품 1mg군의 early-start group이 delayed-start group보다 덜 악화됨을 보였고, 48주와 72주 사이의 UPDRS 점수(기울기) 변화를 측정된 결과 신청품 1mg, 2mg 군 모두 early-start group이 delayed-start group과 비교 시 비열등하였음.
 - 위약군, 신청품 1mg, 2mg 군의 이상반응 비교 시, dopaminergic therapy 관련 부작용으로 오심(3.9%, 4.2%, 2.7%), 고혈압(3.9%, 1.7%, 2.4%), 기립성 저혈압(0.8%, 0.7%, 0.3%) 등이 발생하였음. 모든 군에서 이상반응 관찰 시 tyramine이나 serotonin 반응을 나타낸 환자는 없었음.
- RCT, 이중맹검, 위약대조, 다기관, 임상연구(PRESTO study)에서 운동 동요증상이 있는 levodopa 치료 환자(472명)에 신청품 0.5mg/일(164명), 1mg/일(149명), 위약(159명)을 26주간 투여한 결과,¹⁴⁾
- baseline 대비 평균 adjusted total daily off time 감소율은 신청품 1mg군은 29%(1.85h), 0.5mg군 23%(1.41h), 위약군 15%(0.91h) 였음.
 - 신청품 1mg군은 위약대비 1일 off time이 0.94시간이 낮았으며(95% CI, 0.51-1.36h ;P<.001), 신청품 0.5mg군은 위약대비 0.49시간이 낮았음(95% CI, 0.08-0.91h ;P=.02).
 - 대부분의 이상반응은 약물용량에 따른 위장관계 증상이었음. 운동기능이상은 위약군이 10%, 신청품군이 18%가 나타났으며, 우울증은 위약대비 신청품 0.5mg군이 유의한 차이로 낮게 나타남(P=0.04).
- RCT, 이중맹검, double dummy, parallel group, 다기관, 다국적 임상연구(LARGO study)에서 최소 2개 이상의 파킨슨병 증상이 있고, off-state가 5 이하(Hoehn and Tahr stage)로 운동동요증상이 있는 파킨슨 환자(687명)에 levodopa adjunct therapy로 신청품 1mg/일(231명), entacapone 200mg with levodopa(227명) 혹은 위약(229명)을 18주간 투여한 결과¹⁵⁾,
- 신청품군과 entacapone군은 모두 daily off-time을 감소시켰으며(-1.18h 신청품, -1.2h entacapone vs. 위약 -0.4h; p=0.0001, p<0.0001), 운동이상증을 유발시키지 않고 daily on-time을 증가시켰음(0.85h vs 위약 0.03h; p=0.0005 for both).
 - 심혈관계(기립성 저혈압 등), 소화기계(변비, 설사, 오심, 구토), 신경계(우울, 혼돈, 어지러움 등)의 모든 dopaminergic adverse events는 신청품군이 22%, entacapone군이 27%,

- 위약군이 23%의 발생율을 나타냄.
- 운동합병증이 있는 파킨슨병 환자에 levodopa 보조요법 시행시 계열별 약제의 메타분석 결과¹⁶⁾,
 - off time 감소효과에 대한 간접비교 시, dopamine agonist(-1.54 hours/day, CI -1.83 to 1.26; P<0.00001), COMT 억제제(-0.83 hours/day , CI -1.04 to -0.62; P<0.00001), MAO 억제제(-0.93 hours/day, CI -1.25 to -0.62; P<0.00001)가 off time을 낮춤.
 - UPDRS total score는 dopamine agonist가 -10.01points(95% CI, -12.76 to -7.26; P<0.00001), COMT 억제제 -1.46 points(95% CI -2.89 to -0.04; P=0.04) 그리고 MAO-B 억제제 -2.20 points(95% CI -16.56 to 12.16; p=0.76)의 상승을 보였음.
 - 신청품과 selegiline의 위약대조군 대비 임상적 효과비교를 위하여 간접 메타분석을 시행한 결과¹⁷⁾,
 - 단독요법 시행시 1차 효과지표인 UPDRS total score는 신청품군이 -0.528, selegiline군이 -0.328이었고(p=0.023), 운동기능 부척도(subscale)에 있어서 신청품군이 selegiline에 비하여 통계적으로 유의한 차이를 보였음.
 - 관련학회¹⁸⁾¹⁹⁾에서는 약물 선택은 환자의 개별 임상적 상황을 고려하여 가장 적절한 것을 선택하게 되며, 대개 환자의 주증상과 부작용, 내약성 등을 고려하여 선정하는 것이 일반적이라는 의견을 제시함.
 - EFNS/MDS 및 NICE가이드라인 등에서는 명확하게 1차요법 약물을 제시하고 있지 않은데, 이는 임상의의 판단하에 환자의 임상적 상태, 생활패턴, 선호도를 고려하여 선택해야 하기 때문임.
 - 단독요법으로 신청품이 dopamine agonist와 효과는 비슷하나 내약성 측면이 더 우수하고, disease-modifying effect의 가능성이 있음을 언급함. 또한, 운동 기복이 있는 파킨슨병 환자에서 레보도파 보조요법으로 신청품과 entacapone의 off time 감소효과가 유사함.
 - 임상 전문가 자문회의 결과²⁰⁾, 파킨슨병은 치료 가이드라인 상 단계별 치료에 대한 세부지침이 없으며, 약물기전별 치료효과 및 부작용을 고려하여 환자의 성별, 연령, 지적수준, 건강상태 등 환자 개인별 특성에 따라 치료약제를 선택하여야 함.
 - 단독 약제 선택 시 계열별 특성이 고려되기는 하나, 특정 계열 약물에 사용가능한 환자군이 구분되는 것이 아니라 환자 개인별 특성에 따라 여러 계열 중 적절한 약제를 선택하여 사용함.
 - 결론적으로, 초기 단독요법 시행 시에는 MAO-B억제제, dopamine agonist를 대체가능하며, levodopa병용 시에는 MAO-B억제제, dopamine agonist, COMT억제

제를 대체가능한 것으로 보여짐.

○ 비용 효과성

- 신청품은 “특발성 파킨슨병의 치료: 초기 파킨슨병 환자에서 단독요법(레보도파 없이) 또는 운동 동요 증상(end of dose motor fluctuations)이 있는 환자에서 레보도파의 보조요법”에 허가받은 약제로 교과서²¹⁾²²⁾ 및 가이드라인²³⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾에서 권고되고 있으며, 관련 학회 의견²⁷⁾²⁸⁾ 및 임상 전문가 자문회의결과²⁹⁾ 등을 고려하여 현재 급여인정되고 있는 약제로 단독요법 시 “selegiline, pramipexole, ropinirole”, 병용요법 시 “selegiline, pramipexole, ropinirole, entacapone”을 대체약제로 선정함.
- 신청품의 일일투약비용은 ■■■■■원으로 대체약제의 일일가중투약비용(■■■■■원)보다 저가임

○ 재정 영향³⁰⁾

1) 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수³¹⁾는 약 ■■■■명이고, 제약사 제출 예상 사용량³²⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³³⁾은 1차년도에 약 ■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■원이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■원 감소될 것으로 예상됨³⁴⁾.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국, 미국과 호주에 등재되어 있음.

Reference

- 1) Goldman:Goldman's Cecil Medicine, 24th ed. Chap.416. Parkinsonism
- 2) Harrison's online, part 17.Neurologic disorders, Chap.372. Parkinson's disease and other movement disorders
- 3) NICE 가이드라인 : Parkinson's disease, National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care(2006.6.28, full guideline, last updated: 2011.1.21)
- 4) Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease
- 5) EFNS/MDS-ES Guidelines. Summary of the recommendation of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease(European Journal of Neurology 2013, 20:5-15)
- 6) American academy of neurology(2006), Neurology: Practice parameter: Treatment of parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia(an evidence-based review): Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology
- 7) Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics/McGraw-Hill, Chap.22(12th edi. 2010)
- 8) Applied therapeutics: the clinical use of drugs/Lippincott, Williams & Wilkins(12th edi. 2013)
- 9) Harrison's online, Chapter 372. Parkinson's disease and other movement
- 10) A Controlled Trial of Rasagiline in Early Parkinson Disease(The TEMPO Study)- Arch Neurol. 2002;59:1937-1943
- 11) UPDRS : unified Parkinson's disease rating scale
- 12) A Double-Blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease(ADAGIO study)- N Engl J Med 2009; 361:1268-78
- 13) phase 1은 조기 치료시작군(early-start group)으로 신청품 1mg/일(288명) 혹은 2mg/일(293명), 혹은 위약군에 무작위 배정하고, 조기 치료시작군은 phase 2에서 투약을 지속하고(총 72주), phase 1에서의 위약군은 신청품 1mg/일(300명) 혹은 2mg/일(295명)을 투여함(delayed-start group으로서 총 36주 투여).
- 14) A Randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations(The PRESTO study) : Arch Neurol. 2005;62:241-248
- 15) Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuation(LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial : Lancet 2005;356:947-54
- 16) Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications(Review), 2010 The Cochrane Collaboration
- 17) Indirect meta-analysis of randomised placebo-controlled clinical trials on rasagiline and selegiline in the symptomatic treatment of Parkinson's disease : Basal Ganglia 2(2012) S17-S26
- 18) 대한신경과학회()
- 19) 대한신경정신의학회()
- 20) 결정신경약제(파킨슨치료제) 관련 외부전문가 자문회의 결과보고()
- 21) Goldman:Goldman's Cecil Medicine, 24th ed. Chap.416. Parkinsonism
- 22) Harrison's online, part 17.Neurologic disorders, Chap.372. Parkinson's disease and other movement disorders
- 23) NICE 가이드라인 : Parkinson's disease, National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care(2006.6.28, full guideline, last updated: 2011.1.21)
- 24) Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease
- 25) EFNS/MDS-ES Guidelines. Summary of the recommendation of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease(European Journal of Neurology 2013, 20:5-15)
- 26) American academy of neurology(2006), Neurology: Practice parameter: Treatment of parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia(an evidence-based review): Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology
- 27) 대한신경과학회()
- 28) 대한신경정신의학회()
- 29) 결정신경약제(파킨슨치료제) 관련 외부전문가 자문회의 결과보고()
- 30) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 31)

32) 제약사 제시 예상 사용량: 1차년도: ■■■■■ 정, 2차년도: ■■■■■ 정, 3차년도: ■■■■■ 정

33) 절대제정소요금액 = 제약사제시 예상사용량 x 신청약가

34) 재정증분 = 신청품의 예상 사용량 * (신청품의 일일투약비용-대체약제의 가중 일일투약비용)