약제 요양급여의 적정성 평가 결과

olaparib 50mg

(린파자캡슐50밀리그램, 한국아스트라제네카(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1캡슐 중 olaparib 50mg

☐ **효능 효과 :**

- 2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 BRCA 변이 고도 장액성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2017년 제4차 약제급여평가위원회 : 2017년 4월 6일
2017년 제6차 약제급여평가위원회 : 2017년 6월 8일 (재평가)

- 암질환심의위원회 심의일 : 2016년 8월 24일, 2016년 10월 18일

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

가. 평가 결과

□ 1차 심의결과(2017년 제4차 약제급여평가위원회)

○ 비급여

- 신청품은 “2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 BRCA 변이 고도 장액성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법”에 허가 받은 항암제로서, 현행 백금기반요법 치료 후의 추적관찰(위약) 대비 무진행 생존기간(PFS) 등이 유의하게 개선되었으므로 임상적 유용성 개선이 인정되나, 소요비용이 고가임.
- 다만, 치료적 위치가 동등한 제품(치료법)이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되고, 대상 환자가 소수로 근거생산이 곤란하며, 제외국 3개국 이상에 등재되어 있으므로 경제성평가 자료 제출 생략가능 약제에 해당하나, 신청약가가 제외국 조정최저가보다 고가이므로 비급여함.

□ 최종결과(2017년 제6차 약제급여평가위원회)

○ 급여의 적정성 있음

- 신청품은 “2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 BRCA 변이 고도 장액성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법”에 허가 받은 항암제로서, 현행 백금기반요법 치료 후의 추적관찰(위약) 대비 무진행 생존기간(PFS) 등이 유의하게 개선되었으므로 임상적 유용성 개선이 인정되나, 소요비용이 고가임.
- 다만, 치료적 위치가 동등한 제품(치료법)이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 약제로, 대상 환자가 소수로 근거생산이 곤란하며, 제외국 3개국 이상에 등재되어 있고 경제성평가 자료 제출 생략가능 약제에 해당하므로, 제외국 등재 가격을 고려 시 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 BRCA 변이 고도 장액성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법”에 허가 받은 약제로, 해당 적응증의 현행 치료로 ‘백금기반요법(고식적요법) + 추적관찰’이 있는 점 등 대체가능성 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 Poly (ADP-ribose) polymerase(PARP) inhibitor(이하 PARP 억제제)로, BRCA 변이 암세포의 표적치료제임[1].
- 신청품은 교과서[2)3)4)5)6)]에 수재되어 있으며 임상진료지침[7)8)9)]에서 ‘BRCA변이 난소암 환자의 치료’에 추천되고 있음.
  - 국내 임상진료지침에 따르면[10], 백금민감성 재발성 난소암 환자에서 유의한 무진행 생존율 향상 결과를 바탕으로 PARP 억제제 유지요법을 시행을 권고함[11].
- 신청품의 임상문헌으로 체계적 문헌고찰 2편 및 허가 임상시험(study 19) 관련 문헌 4편을 분석함.
- **[체계적 문헌고찰]** 상피성 난소암(epithelial ovarian cancer, EOC) 또는 암치료에서 PARP inhibitor의 benefit과 risk를 평가하기 위한 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행한 결과[12)13)], 해당 적응증 관련,
  - 전체 생존기간(overall survival)에서 olaparib군[14]은 대조군 대비 유의한 차이를 보이지 못하였으나, 무진행 생존기간(progression free survival)은 olaparib군이 대조군 대비 유의한 개선을 나타냄.
- **[허가 임상시험(study 19) 관련]**
  - 백금민감성 재발성 고도 장액성 난소암 환자(n=265)를 대상으로 olaparib 800mg군, 위약군으로 1:1 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 2상 임상시험(study 19)을 수행한 결과[15],
    - ✓ 일차 평가지표인 무진행생존기간(median PFS)은 olaparib군 8.4개월로 위약군 4.8개월 대비 유의하게 연장되었음 (HR 0.35, 95%CI 0.25-0.49; p<0.001).
    - ✓ 이차 평가지표인 전체 생존기간(overall survival)은 olaparib군 29.7개월, 위약군 29.9개월로 두 군간 유의한 차이가 없었음(HR 0.94, 95%CI 0.63-1.39;p=0.75).

▪ BRCA mutation이 있는 난소암 환자(n=136) 대상 후향적 분석 결과[16],

✓ 일차 평가지표인 무진행생존기간(mPFS)은 olaparib군 11.2개월로 위약군 4.3개월 대비 유의한 개선을 보였으며(HR 0.18, 95%CI 0.1-0.31, p<0.0001), 이는 전체 환자군 및 wild-type BRCA 환자군 대비 더 큰 임상적 효과임.

✓ 이차 평가지표인 전체 생존기간(mOS)은 olaparib군 34.9개월(29.2-NC), 위약군 31.9개월(23.1-40.7개월)로 두 군간 유의한 차이를 보이지 못함 (HR 0.73, 95%CI 0.45-1.17, p=0.19).

· 임상시험 기간 중에는 처치전환이 허용되지 않았으나, 임상시험 종료 후 위약군의 23%(14명/62명)가 다른 PARP inhibitor를 투여 받았음.

✓ TFST(time to first subsequent therapy or death) 및 TSST(time to second subsequent therapy or death)는 위약군 대비 olaparib군이 유의하게 개선되었음.

▪ 질병진행 후 PARP inhibitor를 투여한 기관에 포함된 환자 제외[17]한 분석 결과 (n=97, olaparib 57, placebo 40)[18],

✓ 전체 생존기간(mOS)은 olaparib군 34.9개월로 위약군 26.6개월 대비 유의한 차이를 나타냄 (HR 0.52, 95%CI 0.28-0.97, p=0.039).

▪ overall survival에 대한 추가적인 분석 결과(data maturity 77%)[19],

✓ 전체 생존기간(mOS)은 olaparib군 34.9개월로 위약군 30.2개월 대비 유의한 차이를 나타냄 (HR 0.62, 95%CI 0.41-0.94, nominal p=0.025).

- 관련 학회의견[20][21][22][23]에 따르면, 신청품은 유지요법으로 미충족 요구를 보완할 수 있는 치료제이며, 기존에 특별한 치료법이 없었던 BRCA 변이 난소암 환자에 특이적으로 작용하고 있는 점 등을 고려시 임상적 필요도가 높다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 신청품의 대상 환자는 백금민감성 재발성 BRCA 변이 고도 장액성 난소암환자이며, 현행 표준 치료로 BRCA 변이 상태와 관계없이 고식적 목적으로 백금기반요법 후 추적 관찰을 시행하고 있음.

- 신청품은 현행 표준치료인 백금기반요법 후 반응이 있는 환자들을 대상으로 질병의 진행을 늦추기 위해 투여되는 약제로, '고식적요법(백금기반요법) + 유지요법(신청품)'을 하나의 치료법으로 볼 수 있음.

▪ 신청품은 선행 백금기반요법과 투여시점 및 투여요법이 다르지만, 신청품 투여를 위해서는 선행 백금기반화학요법이 동반되어야 함.

- 따라서, ‘고식적요법+유지요법(신청품)’을 하나의 치료법으로 보고, ‘고식적요법+추적관찰(위약)’을 대체 가능한 치료법으로 선정함.
- 신청품의 1일 투약비용은 [redacted]원이며, ‘고식적요법+유지요법(신청품)’의 투약비용[24]은 [redacted]원 ~ [redacted]원으로, ‘고식적요법’ [redacted]원 ~ [redacted]원 대비 고가임.
- 신청품은 「약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정」제6조의2에 따른 경제성 평가 자료 제출 생략 가능 약제로 수용 가능함.
  - 치료적 위치가 동등한 제품(치료법)이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 항암제로, 대상 환자가 소수로 근거생산이 곤란하고 제외국 3개국 이상에 등재됨.

○ 재정 영향[25]

- 해당 적응증의 대상환자수는 약 [redacted]명[26]이며, 제약사 제출 예상 사용량을 기준[27]으로 신청품 도입 후 절대재정 소요금액[28][29]은 1차년도에 약 [redacted]원 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, 신청품의 재정소요금액은 연도별 절대 재정소요금액만큼 증가할 것으로 예상됨.
  - 신청품의 대상환자수, 투여일수, 시장점유율 등에 따라 재정소요금액은 변동될 수 있음.

○ 제외국 등재현황

- 신청품은 A7 국가 중 영국, 이태리, 독일, 스위스, 미국에 등재되어 있음.

Reference

1) DNA Repair in Cancer Therapy, 2nd, 2016
2) Comprehensive Gynecology, 7th, 2017. Chapter 36. Molecular Oncology in Gynecologic Cancer
3) Ferri's Clinical Advisor 2016. Ovarian Cancer
4) DNA Repair in Cancer Therapy, 2nd 2016. Chapter 4. The Role of PARP in DNA Repair and Its Therapeutic Exploitation
5) Hematology and Oncology, 4th, 2016. Chapter 29. Gynecologic Oncology
6) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10th, 2016. Cahpter 133. Ovarian Cancer
7) 대한부인종양학회, 난소암 진료권고안 V3.0, 2016
8) ESMO Pocket Guidelines, updated version. published October 2016
Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up personalised medicine (eUpdate, 21 Setember 2016)
9) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 1. 2017.
10) 대한부인종양학회, 난소암 진료권고안 V3.0, 2016
11) 권고 등급 1(strong), 근거수준 D(very low)
12) Wiggans AJ et al. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 20;(5):CD007929.
(신청품(olaparib) 관련 RCT 3편(백금민감성 관련 2편), veliparib 관련 RCT 1편)
13) Bao Z et al. Effectiveness and safety of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2016 Feb 16;7(7):7629-39.
(신청품(olaparib)관련 RCT 3편)
14) conventional treatment에 부가(add)되거나 유지요법(maintenance)으로 사용
15) Ledermann J et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platium-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. N Engl J Med 2012;366:1382-92.
16) Ledermann J et al. Olaparib maitenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014;15:852-61.
17) 질병진행 후 위약군에서 PARP inhibitor를 투여 받은 환자들에게 PARP inhibitor에 의한 OS gain 효과가 있으므로, olaparib의 apparent beneficial impact를 확인하기 위해 해당 환자들을 제외한 분석을 수행함.
18) Matulonis UA et al. Olaparib Maintenance Therapy in Patients With Platinum-Sensitive, Relapsed Serous Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: Overall Survival Adjusted for Postprogression Poly(Adenosine Diphosphate Ribose) Polymerase Inhibitor Therapy. Cancer. 2016 Jun 15;122(12):1844-52
19) Ledermann J et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:1579-89
20) 한국임상암학회([redacted])
21) 대한항암요법연구회([redacted])
22) 대한암학회([redacted])

23) 대한부인종양학회([redacted])

24) [redacted]

25) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

26) [redacted]

27) 제약사 제출 예상 사용량 (1차년도: [redacted], 2차년도: [redacted], 3차년도: [redacted])

[redacted]

28) [redacted]

29) 제약사 제출 예상 사용량을 기준으로 산출하여 불확실성이 있음.