약제 급여 평가 위원회 평가 결과

carfilzomib 61.8mg

(키프롤리스주60밀리그램(카르필조밉), 암젠코리아유한회사)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 병 중 carfilzomib 61.8mg

☐ **효능 효과 :**

- 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2016년 제9차 약제급여평가위원회 : 2016년 7월 7일

- 암질환심의위원회 심의일 : 2016년 6월 1일

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

가. 평가 결과

□ 비급여

○ 신청품은 “이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법”에 허가받은 약제로, 대체약제인 “lenalidomide+dexamethasone" 요법 대비 무진행 생존기간(PFS), 반응률(ORR) 등의 효과가 개선되었으므로 임상적 유용성 개선이 인정되나, 대체약제 대비 소요비용이 고가임.

○ 또한, 신청품은 대상 환자수 등을 고려 시 근거생산이 곤란하다고 인정하기는 어려움.

○ 따라서, 경제성 평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당한다고 보기는 어렵기 때문에, 비용 효과성이 불분명하므로 비급여함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법”에 허가 받은 약제로, 이전 치료에 실패한 다발골수종에 “lenalidomide+dexamethasone” 요법 등이 급여 공고[1]되고 있어 대체가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 20S 프로테아좀의 N-terminal threonine-containing 활성부위에 선택적, 비가역적으로(irreversibly) 작용하는 tetrapeptide epoxyketone 구조의 2세대 프로테아좀 억제제로,[2][3][4] 프로테아좀에 가역적으로(reversibly) 작용하는 bortezomib에 비해 선택적으로 작용하여 효과는 높이고 독성은 줄인 제제[5]로 언급됨.

- 이전 치료에 재발/불응인 다발골수종에 대한 치료로 bortezomib, lenalidomide/dexamethasone, carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone 요법 등이 <category1>으로 권고되고,[6] 신청품 단독 및 lenalidomide/dexamethasone과의 병용요법(허가 적응증(효과))에 대해 교과서에

언급되어 있음.[7][8][9][10][11][12]

- [ASPIRE[13], 3상 RCT][14] 이전 치료경험이 있는 다발골수종 환자를 대상(n=792)[15]으로 무작위배정, open-label, lenalidomide+dexa병용(Rd요법) 대조 3상 임상시험결과, 신청품+lenalidomide+dexa병용(KRd요법)군에서 median PFS(무진행 생존기간)는 26.3개월로 Rd군 17.6개월 대비 유의하게 연장됨.(HR [95%CI]: 0.69[0.57, 0.83]; P=0.0001)
  - Interim OS 분석[16]에서 양군 모두 중앙값에 도달하지 않았으나, 무작위배정이후 24개월에서의 생존율은 KRd군 73.3%로, Rd군 65% 대비 유의하게 높았음. (HR[95%CI]: 0.79[0.63, 0.99]; P=0.04)
  - Overall response rate(≥PR)[17]는 KRd군에서 87.1%로, Rd군 66.7% 대비 유의하게 높았고(P<0.001), CR이상[18]은 각각 31.8% vs. 9.3%(P<0.001), vGPR 이상[19]은 69.6% vs. 40.4% (P<0.001)로 KRd군에서 반응률이 유의하게 높게 나타남.
  - 반응까지의 시간(mean time to response)은 KRd군에서 1.6개월, Rd군에서 2.3개월 이었고, 반응유지기간(median duration of response)은 KRd군에서 7.4개월 길게 나타남. (28.6개월 vs. 21.2개월)
  - EORTC QLQ-C30[20]으로 측정한 건강관련 삶의 질(HRQoL)에서 KRd요법 치료주기 전체(18주기)에 걸쳐 Rd군 대비 유의한 개선을 보임. (P<0.001)[21]
  - Grade 3이상의 이상반응은 KRd군, Rd군 각각 83.7%, 80.7%였고, 이상반응으로 치료를 중단한 비율은 각각 15.3%, 17.7%였음. (치료기간(median duration of treatment)은 각각 88weeks vs. 57weeks)
    - ✓ Grade 3이상의 이상반응은 저칼륨혈증(hypokalemia; 9.4% vs. 4.9%), 고혈압(hypertension; 4.3% vs. 1.5%), 심장독성(cardiac failure; 3.8% vs. 1.8%), 허혈성 심질환(ischemic heart disease; 3.3% vs. 2.1%), 급성심부전(acute renal failure; 3.3% vs. 3.1%) 순이었음.
- 관련학회에서는, 신청품은 현재 이용가능하며 선호되는 치료제와 비교했을 때 가장 긴 PFS 값을 입증한 것은 획기적인 치료효과이며, 빠른 반응속도와 장기간의 반응유지를 통한 환자의 삶의 질 개선이 유의한 점에서 임상적 의미가 있다는 의견을 제시함.[22]

○ 비용 효과성

- 교과서, 임상 진료 지침, 급여기준(공고 요법)[23] 등을 참고하여 이전 치료경험이 있는 다발골수종 환자에 권고되고, 신청품과 동일 투여대상[24]에 급여 인정하는 것으로 심의된 “lenalidomide+dexamethasone”요법을 대체약제로 선정함.

- 신청품의 1주기(28일) 소요비용은 [redacted]원(12주기까지)/[redacted]원(13주기부터)[25]으로, 대체약제 [redacted]원 대비 고가임.[26]

- 신청품은 대체약제 대비 무진행 생존기간(PFS), 반응률(ORR) 등 임상적 유용성 개선이 인정되고 소요비용이 고가이나, 경제성 평가 자료가 제출되지 않음.

  ▪ 제약사에서는 치료적 위치가 동등한 제품(치료법)이 없고, 대상 환자가 소수로 근거 생산이 곤란한 경우에 해당하여 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제임을 주장하였으나, 대상 환자수 등을 고려 시 근거생산이 곤란하다고 인정하기는 곤란하여 경제성평가 자료 제출 생략 가능약제에 해당한다고 보기 어려움.

○ 재정 영향[27]

- 해당 대상 환자수는 약 [redacted]명[28]으로, 제약사 제출 예상사용량[29]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[30]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되며, 신청품은 대체가능요법인 lenalidomide 및 dexamethasone과 병용 투여하는 요법으로, 대체가능요법의 대체로 재정소요금액은 연도별 절대재정소요금액만큼 증가될 것으로 예상됨[31]

  ▪ 다만, 제약사 제시 예상 사용량 산출 시의 환자 수는 약 [redacted]명으로, 환자 수 및 예상 사용량 등에 따라 변동 가능성이 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일에 등재되어 있음.[32]

Reference

1) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험심사평가원 공고 제 2016-193호(2016.7.1.시행) Ⅰ.항암화학요법 31.다발골수종
2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e. 2015. Chapter 112: Plasma Cell Neoplasms
3) FDA 허가정보; 12.1. Mechanism of Action
4) 프로테아좀은 손상되었거나 불필요한 단백질을 분해함으로써 세포의 기능과 성장에 중요한 역할을 수행함; 프로테아좀 억제제는 프로테아좀을 억제함으로써 세포 내 이상 단백질의 과도한 축적을 유도하여 암세포의 사멸을 유발함. (Journal of Hematology & oncology. 2016(9):52.)
5) Abeloff's Clinical Oncology, 5th ed. 2014. Chapter 104: Multiple Myeloma and Related Disorders
6) NCCN guideline ver3. 2016. Multiple Myeloma

   (이외에 category 1으로 권고되는 요법으로 bortezomib/liposomal doxorubicin, elotuzumab/lenalidomide/dexa, ixazomib/lenalidomide/dexa, ixazomib/lenalidomide/dexa, panobinostat/bortezomib/dexa 가 언급됨)
7) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e. 2015. Chapter 112: Plasma Cell Neoplasms
8) Abeloff's Clinical Oncology, 5th ed. 2014. Chapter 104: Multiple Myeloma and Related Disorders
9) Hematology: Basic Principles and Practice 6th ed. 2013. Chapter 85: Plasma cell neoplasms
10) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e. 2015. Chapter 136: Plasma Cell Disorders
11) Goldman's Cecil Medicine 24th ed. 2016. Chapter 187: Plasma cell disorders
12) 대한혈액학회, 혈액학 2판, 2011. 제31장 림프구계종양, 31.6 다발골수종 (Multiple Myeloma)
13) C**A**rfilzomib, Lenalidomide, and Dexametha**S**one versus Lenalidomide and Dexamthasone for the treatment of **P**at**I**ents with **R**elapased Multiple My**E**loma.
14) Stewart A.K., et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2015; 372: 142-52.
15) 1회에서 3회의 기존 치료를 받은 성인 MM환자 대상; median previous regimen은 2회, previous therapies로는 bortezomib은 KRd:Rd= 261/396(65.9%) : 260/396(65.7%), lenalidomide는 KRd군:Rd군=79/396(19.9%) : 78/396(19.7%) 였음.
16) median follow-up was 32.3 months in the carfilzomib group and 31.5 months in the control group
17) Overall response was defined as a partial response or better.
18) Complete response or better는 Stringent complete response와 Complete response를 포함함.

   A stringent complete response was defined by a negative immunofixation test for myeloma protein in serum or urine and the disappearance of any soft-tissue plasmacytomas, with less than 5% plasma cells in the bone marrow, a normal serum free light-chain ratio, and an absence of clonal cells in the bone marrow.
19) Very good partial response or better

   Very good partial response(vGPR) was defined by Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or ≥90% reduction in serum M-protein with urine M-protein <100 mg per 24 hours.
20) EORTC QLQ-C30: European organization for research and treatment of cancer quality of life questionnaire core module

21) The minimal clinically important difference for between-group differences on the QLQ-C30 Global Health Status and Quality of Life scale is 5.0 points,18 which was met at cycle 12 (5.6 points) and approached at cycle 18 (4.8 points).

22) 대한혈액학회([redacted]), 대한조혈모세포이식학회([redacted].), 한국임상암학회([redacted])

23) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험심사평가원 공고 제 2016-193호(2016.7.1.시행) Ⅰ.항암화학요법 31.다발골수종

24) 다발골수종(Multiple Myeloma), [2군 항암제를 포함한 요법]

투여대상
이전에 bortezomib 치료에 실패한 다발골수종

25) 신청품은 12주기 전까지와 13주기부터 주기 당 투약일수가 다름; 12주기 전까지는 주기 당 6일 투여, 13주기부터는 주기 당 4일 투여함

26) 18주기 이후에는 투약중단토록 되어 있는 신청품의 허가사항에 따라 18주기 소요비용으로 비교시, 신청품은 [redacted]원, 대체약제는 [redacted]원임.

([redacted])

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

28) 대체약제인 'lenalidomide' 포함요법은 2014년 3월 5일에 등재되어, 청구 환자수의 연평균성장률(CAGR)을 반영하여 당해연도 환자수를 산출하는데 무리가 있어, 'lenalidomide'의 2015년 청구환자 수 기준으로 산출함.([redacted])

[redacted]

29) 제약사 제출 예상 사용량(병)

1차년도	2차년도	3차년도
[redacted]	[redacted]	[redacted]

30) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가

31) 재정증감액=(신청품 포함요법 투약비용-대체약제 투약비용) x 제약사 제출 예상 사용량

32) 프랑스의 경우, 약가책자를 발간하는 회사의 인터넷 자료(http://www.evidal.fr)에 제품이 수재되어 있으나 약가는 검색되지 않음.

또한 스위스의 경우 약가책자를 발간하는 회사의 인터넷 자료(http://www.compendium.ch/search/de)에 제품이 수재되어 있으나 약가는 검색되지 않음.