약제 요양급여의 적정성 평가결과

melphalan hydrochloride(as melphalan 50㎎)

(메그발주50밀리그램(멜팔란염산염), (주)에이스파마)

☐ **제형, 성분·함량:**

- 쓸 때 녹여쓰는 주사제로, 주성분 바이알과 첨부용제로 구성
  (주성분 바이알 1병 중 melphalan hydrochloride(as melphalan 50㎎))

☐ **효능 · 효과**

- 다발성골수종

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2023년 제6차 약제급여평가위원회: 2023년 6월 1일

- 암질환심의위원회 심의일: 2023년 5월 3일

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

가. 평가 결과

▢ 급여의 적정성이 있음

○ “다발성 골수종”에 허가받은 약제인 ‘melphalan 주사제(품명: 알케란주)’가 미생산·미청구 사유로 급여목록에서 삭제(‘21.11.1.)되었고, ‘melphalan hydrochloride 주사제(품명: 메그발주50밀리그램, 멜스팔주50밀리그램)’가 새로이 허가(메그발주 ‘20.1.23., 멜스팔주 ’21.9.9.)를 받아 요양급여 결정 신청함.

○ 신청품은 기존 알케란주와 동일하게 허가 범위인 “다발골수종” 및 허가 범위 외 “조혈모세포이식 전처치”, “횡문근육종”에 급여 인정 가능하며, 알케란주 종전 청구현황, 임상진료지침, 학회의견, 암질환심의위원회 심의 결과 등을 고려 시 대부분 조혈모세포이식 전처치 요법으로 사용될 것으로 예상됨.

○ 주 적응증인 조혈모세포이식 전처치 요법 중 신청품은 동종조혈모세포이식 전처치 요법에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서 전체생존율 및 무진행생존율이 대체약제와 유사한 결과를 나타내었고, 이를 고려 시 대체약제와 임상적 유용성이 유사하고, 소요비용이 저가로 급여의 적정성이 있음.

○ 다만, 다발골수종 환자의 자가조혈모세포이식 전처치의 경우 기존 신청품을 비급여로 사용하던 부분이 급여로 전환될 것으로 예상되어 추가 소요재정이 발생할 수 있으며, 제약사별 신청가와 신청품의 비급여 공급가, 제외국 약가 등을 고려한 협상의 필요성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “다발성골수종”에 허가 받은 약제로, 허가 범위 외 <조혈모세포이식 전처치 요법>, <횡문근육종>에도 사용 가능하며, 현재 각 적응증에 다수의 항암제가 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “다발성골수종”에 허가받은 주사제로, 분자의 두 가지 염화에틸기를 통한 알킬화에 의해 가닥-간 또는 가닥-내 DNA 교차 결합뿐 아니라 DNA-단백질 교차 결합을 형성함으로써 세포독성 효과를 나타내는 알킬화제(alkylating agent)임.

- 교과서[1)2)3)4)]에서 신청품은 다발골수종, 조혈모세포이식 전처치, 횡문근육종에 사용되는 치료제로 언급됨.

  ▪ 특히, 동종조혈모세포이식의 저강도 전처치 요법으로 가장 흔하게 사용되는 요법

중 하나로 신청품과 fludarabine 병용요법이 언급되며, 다발골수종의 자가조혈모세포이식 전처치 요법 중 가장 선호되는 요법으로 신청품 고용량 요법(melphalan 200mg/m^2)이 언급됨.

- 임상진료지침[5][6][7][8]에서 동종 또는 자가조혈모세포이식 전처치 요법으로 신청품 단독 또는 병용요법을 권고하고 있으며, 다발골수종 및 횡문근육종에 신청품(주사제)에 대한 권고 없음.

- **[체계적 문헌고찰: 동종조혈모세포이식, FM vs FB][9]** 동종조혈모세포이식 전처치요법 중 가장 일반적으로 사용되는 저강도 전처치 요법인 FM요법(fludarabine+melphalan)과 FB요법(fludarabine+busulfan) 간 효과를 비교하기 위해 체계적 문헌고찰 및 관련 연구 6편(n=1,955)에 대해 메타분석한 결과,
  - 공동 1차 평가지표인 3년 시점의 전체생존율(Overall Survival; OS) 및 무진행생존율(Progression Free Survival; PFS)에서 두 군간 유의한 차이를 보이지 않음(OS: RR 0.97 (95%CI 0.83-1.20), PFS: RR 0.93 (95%CI 0.79-1.1))
  - 2차 평가지표인 재발률에서 FM군이 FB군보다 유의하게 낮은 재발률을 보였으며(HR 1.52; 95% CI 1.13-2.06), 비재발사망률에서는 FB군이 FM군보다 유의하게 낮은 비재발사망률을 보임(HR 0.64; 95%CI 0.46-0.89).

- **[체계적 문헌고찰: HDM-ASCT vs 항암공고요법][10]** 다발골수종에서 고용량 melphalan (HDM) + 자가조혈모세포이식(ASCT)과 항암공고요법(bortezomib, lenalidomide 또는 thalidomide 포함요법) 간 효과를 비교하기 위해 체계적 문헌고찰 및 관련 연구 4편(n=2,421)에 대해 메타분석한 결과,
  - 공동 1차 평가지표인 무진행생존기간(PFS)에서 HDM-ASCT군이 항암공고요법군 대비 유의하게 개선된 결과를 보임(HR 0.56; 95%CI 0.44-0.73).
  - 공동 1차 평가지표인 전체생존기간(OS)에서 두 군간 유의한 차이를 보이지 않음(HR 0.66; 95%CI 0.35-1.27).

- **[다발골수종, 경구제vs주사제][11]** 이전에 치료를 받지 않은 다발골수종 2기 환자(n=81)를 대상으로 melphalan 경구제 포함요법[12]과 주사제 포함요법[13]의 효과를 비교한 다기관, 1:1 무작위배정 임상시험 결과,
  - 유효성 평가지표인 반응빈도, 반응까지의 기간, 반응 지속기간, 생존기간 등의 지표에서 두 군간 유의한 차이를 보이지 않음[14].
  - 안전성 평가 결과, 혈액학적/비혈액학적 이상반응에서 유의한 차이를 보이지 않음[15].

- 관련 학회[16]에서는 고용량 멜팔란을 이용한 전처치요법이 표준요법으로서 권고되고 있으나, 국내에서는 수년간 자가조혈모세포이식을 위한 멜팔란이 보험급여가 되고 있지 않아 환자가 전액 부담하여 사용중인 상황으로 멜판란의 보험급여가 시급히 필요한 상황이라는 의견을 제시함[17].

○ 비용 효과성

- 신청품은 <조혈모세포이식 전처치>, <다발골수종>, <횡문근육종>에 급여 인정되나, 기존 알케란주의 과거 청구현황, 학회의견 및 암질환심의위원회 심의 결과 등을 고려 시 대부분 <조혈모세포이식 전처치>에 사용될 것으로 예상되는 바, 주 적응증인 <조혈모세포이식 전처치>에서 대체약제를 선정 및 투약비용을 비교함.
- 동종조혈모세포이식 전처치 요법으로 신청품+fludarabine 요법은 busulfan+fludarabine 요법과 대체가능할 것으로 판단됨.
  - 신청품의 1인당 소요비용은 [redacted]원으로 대체약제 소요비용 [redacted]원 대비 저가임.
- 다발골수종 환자의 자가조혈모세포이식의 경우 기존 신청품을 비급여로 사용하던 부분이 급여로 전환될 것으로 예상됨.
  - 의약품관리종합정보센터에 보고된 신청품의 22년 평균 공급가(총 금액/총 공급량)는 [redacted]원이며, 22년 월별 출고현황에서 신청품은 1월에 약 [redacted]원에 공급되었으나, 12월에는 약 [redacted]원에 공급됨.
  - 비급여 진료비용이 확인 가능한 42개 상급종합병원에서 신청품의 비급여 비용은 [redacted]원~[redacted]원(평균: [redacted]원)으로 확인됨.

○ 재정 영향[18]

- 제약사 제출 예상사용량[19]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[20]은 1차년도에 약 [redacted]억원, 3차년도에 약 [redacted]억원임.

  ※ 신청품의 대상 환자수 및 투여횟수, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

- 신청품은 주요 병원에 비급여로 공급되고 있으며, 기존 신청품을 비급여로 사용되던 부분이 급여로 전환될 것으로 예상되어 추가 소요재정이 발생할 수 있음.
  - 의약품관리종합정보센터에 보고된 신청품의 22년 총 공급량은 [redacted]병, 총 출고금액은 약 [redacted]원임.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8국가 중 4개국(미국, 일본, 이탈리아, 스위스) 약가집에 수재되어 있음[21].

References

1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th, 2022.
2) Goldman-Cecil Medicine, 26th, 2020.
3) Bone Cancer, 3rd, 2022.
4) Abeloff's Clinical Oncology, 6th, 2020.
5) NCCN guideline-Hematopoietic Cell Transplantation, v1.2023.
6) NCCN guideline-Multiple Myeloma, v3.2023.
7) NCCN guideline-Soft Tissue Sarcoma, v1.2023.
8) Dimopoulos et al, Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncol. 2021;32(3):309-322.
9) Jain et al. Choosing a Reduced-Intensity Conditioning Regimen for Allogeneic Stem Cell Transplantation, Fludarabine/Busulfan versus Fludarabine Melphalan: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Apr;25(4):728-733.
10) Su et al. A meta-analysis of autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents. Leuk Lymphoma. 2019 Jun;60(6):1381-1388.
11) Österborg et al. Oral versus intravenous melphalan and prednisone treatment in multiple myeloma stage II. A randomized study from the Myeloma Group of Central Sweden. Acta Oncol. 1990;29(6):727-31.

12) MP(PO)군(n=40): melphalan 0.25mg/kg/d PO D1~4 + prednisolone 2mg/kg/d PO D1~4 every 6wks
13) MP(IV)군(n=41): melphalan 0.125mg/kg/d IV D1~4 + prednisolone 2mg/kg/d PO D1~4 every 6wks
14) 경구제 vs 주사제 유효성 평가 결과

	MP(PO)군	MP(IV)군	p-value
반응빈도(%)	47	49	not significant
중앙 반응 도달기간(range)	6.8개월(0.7-18)	5.6개월(0.7-15)	not significant
반응 지속기간	15개월	32개월	not significant
생존기간	22개월	33개월	not significant

15) 경구제 vs 주사제 안전성 평가 결과

	부작용 등급별 환자 수		
	I	II	III
MP(PO) (n=40)	6(15%)	9(22%)	4(10%)
MP(IV) (n=41)	10(24%)	9(22%)	6(15%)

16) 대한혈액학회([redacted]), 대한항암요법연구회([redacted])
17) 다발골수종 치료에 대해 질의하였으나, 조혈모세포이식 전처치 요법에 대한 의견만 회신됨.
18) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
19) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
메그발주 제약사 제출 예상 사용량(병)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

20) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량(메그발주 제약사 예상사용량 기준) × 신청 약가(메그발주 신청가 기준)
21) 제외국 약가 현황

등재국가	미국	이탈리아	스위스	일본	평균
제외국 조정가(원)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]