약제 요양급여의 적정성 평가 결과

inotuzumab ozogamicin 1mg

(베스폰사주, 한국화이자제약(주))

☐ **제형, 성분·함량:**
- 1병 중 inotuzumab ozogamicin 1mg

☐ **효능 효과:**
- 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 성인 환자의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2019년 제7차 약제급여평가위원회: 2019년 7월 25일

- 암질환심의위원회 심의일: 2019년 4월 24일

※ 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

○ 신청품은 “재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 성인 환자의 치료”에 허가받은 생물의약품으로, 대체약제와 효과의 차이가 있다고 보기 어려우며, 투약비용이 대체약제보다 저렴하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액([redacted]원/병)[1] 이하로 상한금액 협상절차를 생략함.

- 또한 신청품은 경제성 평가 자료 제출 생략 가능 약제와 치료적 위치가 동등한 후속 제품으로 위험분담제(총액제한형)를 적용해야 하므로, 협상 시 이를 고려하도록 함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “재발 또는 불응성 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 성인 환자의 치료”에 허가받은 항암제로, 현재 blinatumomab 등이 허가 및 급여되고 있어 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성림프모구백혈병 성인 환자의 치료에 허가된 CD22-표적(CD22-directed) 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugation; ADC)임.
  - 신청품은 N-acetyl-γ-calicheamicin (항생 물질이 삽입된 DNA 및 P-glycoprotein substrate)를 배달하는 항체-세포독성 결합체이며, CD22-표현 세포를 표적으로 하는, 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성림프모구백혈병 성인 환자를 위한 혁신 치료제로 FDA에서 허가됨.
- 신청품은 교과서[2)3)4)5)] 및 임상진료지침[6)7)]에서 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성림프모구백혈병 성인 환자의 치료에 사용하도록 추천됨.

- NCCN 임상진료지침(2019. v2.)에 따르면, 재발 또는 불응성 급성림프모구백혈병 성인 환자에서 필라델피아 염색체 양성인 경우 티로신 키나제 억제제(TKI; dasatinib, imatinib, ponatinib 등)를 권고하며, 그 중 TKI intolerant/refractory인 경우 blinatumomab과 신청품을 추천하고 있음. 필라델피아 염색체 음성인 재발 또는 불응성 전구 B세포 급성림프모구백혈병 성인 환자에서는 신청품과 blinatumomab을 동일한 권고 수준(category 1)으로 추천함.

- **[INO-VATE]** 재발 또는 불응성, CD22-양성인 급성림프모구백혈병 성인 환자(326명)를 대상으로 한 다기관, 공개표지, 평행군, 3상 무작위배정 임상시험 결과, 1차 결과변수인 완전 관해[8] 비율은 표준 치료군 대비 신청품군에서 유의하게 더 높았으며(80.7% [95% CI, 72.1-87.7] vs. 29.4% [95% CI, 21.0-38.8], P<0.001), 전체 생존기간 중앙값은 신청품군에서 7.7개월(95% CI, 6.0-9.2), 표준 치료군에서 6.7개월(95% CI, 4.9-8.3)로 위험비는 0.77 (97.5% CI, 0.58-1.03)(P=0.04)이었음[9].
  - 동 연구의 최종 분석결과에서 완전 관해 비율은 표준 치료군 대비 신청품군에서 더 높았으며(73.8% vs 30.9%, P<0.0001), 전체 생존기간 중앙값은 신청품군 7.7개월, 표준 치료군 6.2개월로 분석됨(HR 0.75 [97.5% CI, 0.57-0.99], P=0.0105)[10].

- 관련 학회에 따르면, 단시간에 급격히 악화되는 재발 또는 불응성 성인 급성림프모구백혈병의 질환 특성 및 위중도와 치료 선택 및 대상 환자가 많지 않은 점을 고려 시, 최대한 빠른 시기에 각 환자 특성에 맞는 치료제를 투약할 수 있도록 다양한 치료옵션을 제시하는 것이 필요하므로, 신청품의 보험급여 인정이 되어야 한다는 의견임[11].
  - 또한 투여방식에서 대체약제인 blinatumomab의 경우, 24시간 지속 정맥 투여를 원칙으로 하고 있어 반드시 입원치료를 요하나, 신청품의 경우 3일간 한 시간씩 투여하는 스케줄로 일부 환자에서 외래 치료가 가능할 것으로 판단된다는 의견임[12].

○ 비용 효과성

- 식약처 허가사항, 국내·외 교과서 및 임상진료지침, 급여기준, 학회의견 등을 고려하여, 동일한 기준으로 급여되고 있는 blinatumomab을 신청품의 대체약제로 선정함.

- 신청품은 생물의약품으로 대체약제와 효과의 차이가 있다고 보기 어려우며, 신청품의 치료기간당(2주기) 투약비용은 [redacted]원~[redacted]원[13]으로, 대체약제 투약비용인 [redacted]원 대비 저렴하므로 비용효과적임.
  - 대체약제 가중평균가로 환산된 금액[14]은 [redacted]원/병임.
  - 약가협상생략기준금액[15]은 [redacted]원/병임.

○ 재정 영향[16)]

- 제약사 제출 예상 사용량[17)]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[18)]은 1차년도에 약 ■억원, 3차년도에 약 ■억원이 되고, blinatumomab 등의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■억원, 3차년도에 약 ■억원 감소될 것으로 예상됨[19)].

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 독일, 이탈리아, 영국, 스위스 약가집에 수재되어 있음[20)].

References

1) [redacted]
2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10e. 2015.
3) Harrison's Principles of Internal Medicine. 20e. 2018.
4) The MD Anderson Manual of Medical Oncology. 3e. 2016.
5) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13e. 2018.
6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Lymphoblastic Leukemia. 2019. version 2.
7) ESMO. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v69-v82.
8) including complete remission with incomplete hematologic recovery
9) Kantarjian HM, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):740-53.
10) Kantarjian HM, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. Cancer. 2019 Mar 28.
11) 대한혈액학회([redacted]), 대한항암요법연구회([redacted])
12) 대한혈액학회([redacted])
13) 신청품은 CR 또는 CRi 달성 여부에 따라 권장용량이 다르게 허가된바, 이를 반영하여 투약비용을 계산함.
14) 신청품은 허가사항(용법·용량)에서 CR 또는 CRi 달성 여부에 따라, 치료기간당 투약비용이 달라지므로, 대체약제 가중평균가로 환산된 신청품의 단위비용 산출 시, CR 또는 CRi 달성하지 않은 환자를 기준으로 계산함.
15) [redacted]
16) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
17) 제약사 제출 예상 사용량(1차년도: [redacted]병, 2차년도: [redacted]병, 3차년도: [redacted]병)
18) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가
19) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.
재정증감액 = (신청약가-대체약제의 가중평균가로 환산된 금액) × 제약사 제출 예상 사용량
20) 프랑스의 경우 약가책자를 발간하는 회사의 인터넷 자료에 제품이 수재되어 있으나 약가는 검색되지 않음.