약제 요양급여의 적정성 평가결과

azacitidine 200mg, 300mg

(오뉴렉정200,300밀리그램(아자시티딘), (유)한국비엠에스제약))

☐ **제형, 성분·함량:**
- 1정 중 azacitidine 200mg, 300mg

☐ **효능 · 효과:** 공고요법 시행 유무와 관계없이 유도요법 이후 완전관해(CR) 또는 불완전한 혈액학적 회복을 동반한 완전관해(CRi)를 달성하고, 조혈모세포이식(HSCT)이 적합하지 않은 급성 골수성 백혈병 성인 환자에서의 유지요법

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2023년 제4차 약제급여평가위원회: 2023년 4월 6일
- 암질환심의위원회 심의일: 2022년 12월 14일

※ 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 ‘공고요법 시행 유무와 관계없이 유도요법 이후 완전관해(CR) 또는 불완전한 혈액학적 회복을 동반한 완전관해(CRi)를 달성하고, 조혈모세포이식(HSCT)이 적합하지 않은 급성 골수성 백혈병 성인 환자에서의 유지요법’에서 허가받은 약제로 가이드라인, 임상시험 등을 고려 시 임상적 유용성 개선이 인정되나 이에 상응하는 비용효과성이 불분명함

- 다만, 신청품은 항암제로 치료적 위치가 동등한 약제 또는 치료법이 없으며 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되고, 환자 수가 소수로 근거 생산이 곤란하며, 외국조정평균가 산출 대상국가인 외국 7개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여되는 약제로, 경제성평가 자료 제출 생략 가능 요건에 해당하며 제외국 조정최저가 대비 신청 약가는 저가임
- 또한 제약사에서 재정 증가에 대한 구간별 차등 환급 방안을 제출한 점 및 생존기간 연장을 보인 항암제인 점 등을 고려 시 급여의 적정성이 있는 것으로 판단됨
- 그러나 대상환자수, 유도요법 시행률, 투약기간 등의 불확실성이 큰 점 및 1차년도에 한해 발생할 투여 대기 환자 수, 제외국 급여평가 결과 등을 반영한 면밀한 협상이 필요함

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “공고요법 시행 유무와 관계없이 유도요법 이후 완전관해(CR) 또는 불완전한 혈액학적 회복을 동반한 완전관해(CRi)를 달성하고, 조혈모세포이식(HSCT)이 적합하지 않은 급성 골수성 백혈병 성인 환자에서의 유지요법”에 허가 받은 약제로, 허가 또는 급여기준에서 동등한 치료범위의 약제는 없으나, 신청품의 투여를 위해 유도요법이 필수적인 바 ‘관해 유도요법 ± 공고요법 + 관해유지요법(신청품)’의 과정을 하나의 치료법으로 간주할 수 있고 이에 대해 신청품의 임상 연구에서도 대조군으로 사용된 ‘관해 유도요법 ± 공고요법’을 대체치료법으로 볼 수 있어 「약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정」 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음

○ 임상적 유용성

- 신청품은 신청품은 DNA 메틸전이효소 억제제이자 후성유전 조절제로 세포에 흡수되어 삼인산뉴클레오티드로 효소 생체내변환 후 DNA 및 RNA에 결합하여 작용하는 약제임

- 신청품은 교과서[1)2)]에 수재되어 있으며, 임상진료지침[3)4)]에서 집중 유도요법을 통해 관해를 달성한 intermediate- and/or adverse-risk cytogenetics AML 환자가 동종조혈모세포 이식을 받기에 적합하지 않은 경우, 신청품 유지요법을 권고함(18세 이상 환자의 치료: category 2A / 60세 이상 환자의 치료: category 1(preferred))

- **[QUAZAR AML-001]**[5)] 유도요법 이후 완전 관해(CR) 또는 불완전한 혈액학적 회복을 동반한 완전관해(CRi)를 달성하고, 조혈모세포이식(HSCT)이 적합하지 않은 55세 이상 급성 골수성 백혈병 성인 환자를 대상으로 신청품군(oral azacitidine, 238명)과 위약 대조군(234명)의 유효성 및 안전성을 비교한 무작위 공개 3상 연구 결과(median follow up 41.2개월),
  - 일차평가지표인 OS(전체생존기간)는 신청품군에서는 24.7개월(95% CI, 8.7-30.5), 대조군에서는 14.8개월(95% CI, 11.7-17.6)로 신청품군이 높았음[p<0.001]
  - 이차평가지표인 RFS(무재발생존기간)는 신청품군에서는 10.2개월(95% CI, 7.9-12.9), 대조군에서는 4.8개월(95% CI, 4.6-6.4)로 신청품군이 높았음[p<0.001]
  - 치료 관련 grade 3 이상의 이상사례(neutropenia 등)는 신청품군에서 72%, 대조군에서 63%에서 발생함
  - 관련 학회[6)]에서는 현재까지 임상 연구를 통해 관해 후 유지치료의 효과를 증명한 약제는 신청품 이전에는 부재하여 최선의 지지치료 외에는 제공할 수 있는 치료가 없는 실정으로 임상 연구에서 대조군 대비 전체 생존기간, 무재발 생존기간을 유의하게 연장하였으며 이를 기반으로 가이드라인에서 신청품을 권고하고 있어 신청품의 급여는 필요하다는 의견임

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가 및 급여기준이 ‘공고요법 시행유무와 관계없이 유도요법 이후 완전관해(CR) 또는 불완전한 혈액학적 회복을 동반한 완전관해(CRi)를 달성한 성인 환자의 관해 유지요법’으로 ‘관해 유도요법 ± 공고요법 + 관해유지요법(신청품)’의 과정을 하나의 치료법으로 보고 현행 치료법인 ‘관해 유도요법 ± 공고요법’을 대체 가능한 치료법으로 선정함

- 신청품의 치료기간(11주기[7]) 당 소요비용은 (표시가) [redacted]원, (실제가) [redacted]원으로 대체 치료법(관해 유도요법 ± 공고요법)의 [redacted]원~[redacted]원 대비 고가임

- (경제성평가 생략) 신청품은 항암제로 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없으며 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되고, 환자 수가 소수로 근거 생산이 곤란하며, 위원회에서 정한 외국조정평균가 산출 대상국가인 외국 7개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여되는 약제로, 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당하는 것으로 검토됨

○ 재정 영향

- 신청품 도입 후 절대재정소요금액은 표시가격 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원, 실제가격 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이 예상됨[8] 또한 회사의 추가 위험분담 안[9]에 따라 실제가격 기준 1차년도 [redacted]원[10], 3차년도 [redacted]원이 예상됨

※ 신청품의 대상 환자수, 시장점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 4개국(미국, 프랑스, 독일, 영국) 약가집에 수재되어 있음

Reference

1) Williams Hematology, 10e, 2021 > Chapter 87: Acute Myelogenous Leukemia >Postremission Chemotherapy in Older Patients
2) Goodman & Gilman's MEDICINE, 26th EDITION, 2020 > Treatment of Acute Myeloid Leukemia > Postremission Therapy
3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia. version 2. 2022.
4) Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(6):697-712
5) Wei AH et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. N Engl J Med. 2020;383:2526-37
6) 대한혈액학회([redacted], [redacted])
7) 신청품의 허가 임상인 QUAZAR-001 연구의 78.39%의 환자는 median RFS인 10.2개월까지 투여, 21.61%의 환자는 blast가 5%이상이 되어 주기당 21일로 연장하여 투여하였고 연장하기 전까지 기간은 9.2개월임 급여기준은 blast 5% 미만시 투여로 이를 반영하여 11주기로 계산함
8) 대기 환자([redacted]명) 포함 회사 제출 재정 소요금액은 1차년도 표시가 기준 [redacted]원, 실제가 기준 [redacted]원이 예상됨
9) 회사는 [redacted]정(신청품 유반응자 [redacted]명의 연간 사용량) 초과 1차년도 예상 청구액인 [redacted]원(대기 환자 포함한 [redacted]명 기준, 대기 환자([redacted]명) 미포함한 [redacted]명 기준 [redacted])에 도달하기까지 추가 [redacted]% 환급을 제안함
10) 대기 환자([redacted]명) 포함 [redacted]명의 추가 [redacted]% 환급 반영 시 재정절감액은 [redacted]원으로 실제 재정 소요액은 실제가 기준 [redacted]원, 대기 환자 미포함 [redacted]명의 추가 [redacted]% 환급 반영 시 재정절감액은 [redacted]원으로 실제 재정 소요액은 실제가 기준 [redacted]원으로 예상됨