약제 요양급여의 적정성 평가 결과

carfilzomib 32, 61.8mg

(키프롤리스주30, 60밀리그램, 암젠코리아유한회사)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1병 중 carfilzomib 32mg, 61.8mg

☐ **효능 효과 :**

- 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발성골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 덱사메타손 또는 덱사메타손과의 병용요법

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2017년 제11차 약제급여평가위원회 : 2017년 9월 13일

2017년 제13차 약제급여평가위원회 : 2017년 10월 27일 [재평가]

- 암질환심의위원회 심의일 : 2016년 6월 1일, 2017년 6월 26일[1)]

※ 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

▢ 1차 심의결과(2017년 제11차 약제급여평가위원회)

○ **급여의 적정성이 있음**

- 신청약제는 “이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발성골수종 환자의 치료에 1) 레날리도마이드 및 덱사메타손 또는 2) 덱사메타손과의 병용요법”에 허가받은 약제로,
- 신청약제와 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법은 비교약제 대비 무진행 생존기간 연장 등의 임상적 유용성 개선이 인정되나, 경제성평가 결과 비용효과적이지 않음.
  - 다만, 신청약제는 위험분담제 적용대상에 해당하고, 제약사가 제시한 위험분담제 유형(환급형)에 따른 경제성평가 결과와 건강보험 보장성 강화 정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려 시 제출된 비용효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.
- 신청약제와 덱사메타손과의 병용요법은 대체약제 대비 무진행 생존기간 연장 등의 임상적 유용성 개선이 인정되나, 대체약제 대비 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하므로 약값 전액을 본인 부담함.

▢ 최종결과(2017년 제13차 약제급여평가위원회)

○ **급여의 적정성이 있음**

- 신청약제는 “이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발성골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 덱사메타손 또는 덱사메타손과의 병용요법”에 허가받은 약제로, 비교약제인 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법과 비교 시 임상적 유용성이 개선되었으며, 경제성평가 결과 비용효과성이 인정되므로 급여의 적정성이 있음.
  - 신청약제와 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법(KRd 요법)은 비교약제인 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 대비 무진행 생존기간 연장 등의 임상적 유용성 개선이 인정되며 소요비용이 고가임.
    - ✓ 신청약제는 위험분담제 적용대상에 해당하며, 제약사가 제시한 위험분담제 유형(환급형)에 따른 경제성평가 결과와 건강보험 보장성 강화 정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려 시, 제출된 비용효과비가 수용 가능함.
  - 신청약제와 덱사메타손과의 병용요법(Kd 요법)은 비교약제인 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 대비 전체 생존기간 연장 등의 임상적 유용성이 개선되었으며, 경제성평가 결과 비용효과성이 인정됨.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청약제는 “이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발성골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 덱사메타손 또는 덱사메타손과의 병용요법”에 허가 받은 약제로, 이전 치료에 실패한 다발골수종에 “lenalidomide+ dexamethasone” 요법 등이 급여[2]되고 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

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

- 신청약제 단독 및 lenalidomide/dexa와의 병용요법 등으로 허가 적응증(효과)에 대해 교과서에 언급되어 있으며[6][7][8][9][10][11], NCCN 임상진료지침[12]에서 이전 치료를 경험한 다발골수종 치료 시, preferred regimens으로 carfilzomib/lenalidomide/dexa, carfilzomib/dexa 요법 등이 caregory 1으로 권고되며, other recommended regimens으로 bortezomib/dexa, lenalidomide/dexa 등이 caregory 1으로 권고됨.

- [KRd 요법, ASPIRE][13] 재발성 다발골수종 환자를 대상(n=792)[14]으로 무작위배정, 공개표지, 다기관, lenalidomide+dexa병용요법(Rd) 대조 3상 임상시험에서, 1차 평가지표인 median PFS (무진행 생존기간)는 신청약제+lenalidomide+dexa병용요법(KRd)군 26.3개월로, Rd군 17.6개월 대비 유의하게 연장됨(HR [95%CI]: 0.69[0.57, 0.83]; P=0.0001).
  - 중간분석[15]에서 전체 생존기간(OS)은 양군 모두 중앙값에 도달하지 않았으나, 무작위배정 이후 24개월에서의 생존율은 KRd군 73.3%로, Rd군 65% 대비 유의하게 높았음(HR [95%CI]: 0.79[0.63, 0.99]; P=0.04).
    - ✓ 최종 분석결과[16], median OS는 KRd군 48.3개월로 Rd군 40.4개월 대비 유의하게 연장됨(HR [95%CI]: 0.79[0.67, 0.95]).
  - Grade 3 이상의 이상반응은 KRd군, Rd군 각각 83.7%, 80.7%였고, 이상반응으로 치료를 중단한 비율은 각각 15.3%, 17.7%였음(median duration of treatment는 각각 88주 vs. 57주).

- [Kd 요법, ENDEAVOR][17] 재발성 다발골수종 환자를 대상(n=929)[18]으로 무작위배정, 공개표지, 다기관, bortezomib+dexa병용요법(Vd) 대조 3상 임상시험에서, 1차 평가지표인 median PFS는 신청약제+dexa병용요법(Kd)군 18.7개월로, Vd군 9.4개월 대비 유의하게 연장됨(HR [95%CI]: 0.53[0.44, 0.65]; P<0.0001).
  - 2nd cutoff 분석결과[19], median OS는 Kd군 47.6개월로 Vd군 40.0개월 대비 유의하게 연장됨(HR [95%CI]: 0.791[0.648, 0.964]; one-sided p=0.010)[20].
    - ✓ Grade 3 이상의 이상반응은 Kd군, Vd군 각각 81%, 71%였음(median duration of treatment는 각각 48.0주 vs. 27.0주).

○ 비용 효과성

- 교과서, 임상진료지침, 급여기준(공고요법)[21] 등을 참고하여, 이전 치료경험이 있는 다발골수종 환자에게 신청약제 포함요법과 동등한 수준으로 권고되며, 신청약제와 동일 범위에서 급여 인정하는 것으로 검토된 "lenalidomide+dexamethasone", "bortezomib+dexamethasone" 요법을 대체약제로 선정함.

- 신청약제의 1주기(4주) 투약비용은 대체약제 산술평균가[22] 대비 고가이며, 세부 금액은 아래와 같음.

신청약제 포함요법(4주)[23]		대체약제 포함요법	
KRd 요법	Kd 요법	Rd 요법(4주)	Vd 요법(3주)
(표시가) [redacted]원 (실제가) [redacted]원	(표시가) [redacted]원 (실제가) [redacted]원	[redacted]원	[redacted]원

① KRd 요법: 경제성평가자료(비용효용 분석) 제출

- KRd 요법은 비교약제인 Rd 요법 대비 무진행 생존기간 연장 등의 임상적 유용성 개선이 인정되며, 소요비용이 고가이므로 경제성평가 대상에 해당하며, 비용효용 분석결과 ICER는 표시가 기준 [redacted]원/QALY, 실제가 기준 [redacted]원/QALY임[24].

② Kd 요법: 경제성평가자료(비용최소화 분석) 제출

- Kd 요법은 비교약제인 Rd 요법 대비 전체 생존기간 연장 등이 임상적 유용성 개선이 인정되므로 경제성평가 대상에 해당하며, 비용최소화 분석결과 신청약제의 연간 투약비용은 비교약제 대비 실제가 기준 약 [redacted]만원 절감됨.

○ 재정 영향[25]

- 해당 적응증의 대상 환자수는 약 [redacted]명[26]임.

① KRd 요법

- 제약사 제출 예상사용량[27]을 기준으로 신청약제의 도입 후 절대재정소요금액[28]은 실제 가격 기준 1차년도에 약 [redacted]억원, 3차년도에 약 [redacted]억원이 되며, 표시가격 기준 1차년도 약 [redacted]억원, 3차년도 약 [redacted]억원이 예상됨.

② Kd 요법

- 제약사 제출 예상사용량[29]을 기준으로 신청약제의 도입 후 절대재정소요금액[30]은 실제 가격 기준 1차년도에 약 [redacted]억원, 3차년도에 약 [redacted]억원이 되며, 표시가격 기준 1차년도 약 [redacted]억원, 3차년도 약 [redacted]억원이 예상됨.

※ 제약사 제출 예상 사용량 산출 시의 대상 환자수, 시장 점유율 등에 따라 변동 가능함.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청약제 중 30mg은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일, 60mg은 미국, 영국, 독일, 이탈리아, 스위스 약가집에 수재되어 있음[31].

Reference

1) 암질환심의위원회 소위원회를 구성하여 혈액암 관련 적응증의 급여기준에 대해 논의함(2017.06.26.)
2) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험심사평가원 공고 제2017-213호(2017.10.1.시행) Ⅰ.항암화학요법 31.다발골수종
3) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e. 2015. Chapter 112: Plasma Cell Neoplasms
4) FDA 허가정보; 12.1. Mechanism of Action
5) Abeloff's Clinical Oncology, 5th ed. 2014. Chapter 104: Multiple Myeloma and Related Disorders
6) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e. 2015. Chapter 112: Plasma Cell Neoplasms
7) Abeloff's Clinical Oncology, 5th ed. 2014. Chapter 104: Multiple Myeloma and Related Disorders
8) Hematology: Basic Principles and Practice 6th ed. 2013. Chapter 85: Plasma cell neoplasms
9) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e. 2015. Chapter 136: Plasma Cell Disorders
10) Goldman's Cecil Medicine 24th ed. 2016. Chapter 187: Plasma cell disorders
11) 대한혈액학회, 혈액학, 2011.
12) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines on multiple myeloma, version 2. 2018
13) Stewart A.K., et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2015; 372: 142-52.
14) 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.
15) median follow-up was 32.3 months in the carfilzomib group and 31.5 months in the control group
16) Overall survival (OS) of patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Treated with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (KRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd). Final Anlysis from the Randomized Phase 3 Aspire Trial. Abstract presented at: 59th ASH Annual Meeting & Exposition; December 9-12, 2017
17) Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol. 2016;17:27-38.
18) 1회에서 3회의 기존 치료를 받은 성인 MM환자 대상; median previous regimen은 2회, previous therapies로는 bortezomib은 Kd:Vd= 250/464(54%) : 252/465(54%), lenalidomide는 Kd:Vd=177/464(38%) :177/465(38%)였음.
19) cutoff date - Jan 3 2017. median follow-up was 37.5 months in the carfilzomib group and 36.9 months in the control group
20) Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Aug 23.
21) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험심사평가원 공고 제2017-213호(2017.10.1.시행) Ⅰ.항암화학요법 31.다발골수종
22) 대체약제 청구량에서 신청품의 급여기준(안)(이전 치료에 실패한 재발성 또는 불응성 다발골수종)에 대한 청구량 비중 확인이 곤란하므로, 대체약제 투약비용의 산술평균값으로 비교함. [신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 3.2.2. 적응증별 사용량 또는 환자수 산출이 불가능한 경우 - 적응증별 대체약제 소요비용의 산술 평균(또는 중앙값)]

23)

	KRd요법	Kd요법
표시가	(12주기까지) [redacted]원 (13주기부터) [redacted]원	(1주기) [redacted]원 (2주기부터) [redacted]원
실제가	(12주기까지) [redacted]원/4주 (13주기부터) [redacted]원/4주	(1주기) [redacted]원/4주 (2주기부터) [redacted]원/4주

- KRd 요법에서 총 18주기 투여되며, 12주기 전까지와 13주기부터 주기당 신청약제의 투약일수가 다름(12주기 전까지는 주기당 6일, 13주기부터는 주기당 4일 투여함).
- Kd 요법에서 신청약제는 1주기와 2주기부터 투약용량이 다름(1주기는 주기당 [redacted]병, 2주기부터는 주기당 [redacted]병 투여함).

24) KRd 및 Rd요법에 포함되는 lenalidomide는 위험분담(환급형) 적용 약제이나, 제네릭 등재로 위험분담 계약만료 및 가격 인하 예정임. lenalidomide 약가 인하 시, ICER가 낮아지게 됨.

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

26) 비교약제인 'lenalidomide' 포함요법은 2014년 3월 5일에 등재되어, 청구 환자수의 연평균성장률(CAGR)을 반영하여 당해년도 환자수를 산출하는데 무리가 있어, 'lenalidomide'의 2016년 청구 환자수 기준으로 산출함(lenalidomide의 2014년 청구 환자수는 약 [redacted]명, 2015년 청구 환자수는 약 [redacted]명임).

27) 제약사 제출 예상 사용량(60mg 기준; 1차년도: [redacted]병, 2차년도: [redacted]병, 3차년도: [redacted]병)

28) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가

29) 제약사 제출 예상 사용량(60mg 기준; 1차년도: [redacted]병, 2차년도: [redacted]병, 3차년도: [redacted]병)

30) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가

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