

약제요양급여의 적정성 평가 결과

brentuximab vedotin 50mg
(애드세트리스주, 한국다케다제약(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 바이알 중 brentuximab vedotin 50mg

☐ **효능 효과 :**

- 자가조혈모세포이식(Autologous Stem Cell Transplant, ASCT)을 실패하거나 자가조혈모세포이식 비대상 환자에서의 최소 두가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 호지킨림프종 환자의 치료
- 최소 한가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 전신역형성대세포림프종(systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, sALCL) 환자의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2014년 제12차 약제급여평가위원회 : 2014년 11월 6일

- 암질환심의위원회 심의일 : 2013년 11월 27일

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

가. 평가결과

□ 비급여

- 신청품은 “자가조혈모세포이식(Autologous Stem Cell Transplant, ASCT)을 실패하거나 자가조혈모세포이식 비대상 환자에서의 최소 두가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 호지킨림프종 환자의 치료”, “최소 한가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 전신역형성대세포림프종(systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, sALCL) 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 대체약제인 DHAP 요법 등과 비교 시 생존기간 연장 등의 임상적 효과가 개선되었으나, 대체약제 대비 소요비용이 고가이고, 경제성평가 결과 비용 효과성이 불분명하므로 비급여함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “자가조혈모세포이식(Autologous Stem Cell Transplant, ASCT)을 실패하거나 자가조혈모세포이식 비대상 환자에서의 최소 두가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 호지킨림프종 환자의 치료”, “최소 한가지 이상의 이전 복합 화학요법에 실패한 전신역형성대세포림프종(systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, sALCL) 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 호지킨림프종, 비호지킨림프종에 사용할 수 있는 DHAP 요법 등이 항암화학요법으로 공고¹⁾되어 있어 대체가능성 등을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 호지킨림프종과 전신역형성대세포림프종의 세포 표면에 특이적으로 발현하는 항원 표식자인 CD30과 결합하는 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugate)임²⁾.
- 재발성 또는 불응성의 호지킨림프종 및 전신역형성대세포림프종(systemic anaplastic large cell lymphoma; sALCL)의 치료제로 신청품이 추천됨²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾.
- 자가조혈모세포이식을 실패한 재발성 또는 불응성의 호지킨림프종 환자 대상(N=102)으로

신청품 단독요법의 2상 임상연구⁶⁾ 결과 ORR(objective response rate)은 75%(95%CI: 64.9%-82.6%), CR(complete remission)은 34%(95%CI: 25.2%-44.4%), median progression-free survival time은 5.6개월(95%CI: 5.0-9.0), CR 환자의 median duration of response은 20.5개월(95%CI: 10.8-NE), OS는 22.4개월(95%CI: 21.7-NE)임.

- subset 분석(N=57)결과, 신청품 투여 전의 이전치료(the most recent prior systemic therapy)환자의 median PFS는 4.1개월(95%CI: 3.4-4.9), 동일 환자에서 신청품 투여 후 median PFS는 7.8개월(95%CI: 5.2-9.9)임.
 - 주요 부작용($\geq 10\%$)은 peripheral sensory neuropathy (42%), nausea (35%) 등이고, grade 3/4의 부작용은 neutropenia (20%), peripheral sensory neuropathy (8%)임.
- 최소 한가지이상 복합화학요법에 실패한 전신역형성대세포림프종 환자 대상(N=58)으로 신청품 단독요법의 2상 임상연구⁷⁾ 결과 ORR(objective response rate)은 86%, CR(complete remission)은 57%, median durations of overall response and CR은 각각 12.6개월, 13.2개월 median progression-free survival time은 13.3개월이고, OS는 18개월 임상연구기간 동안 median값에 도달하지 않음⁸⁾.
- investigator assessment에서, 신청품 투여 전의 이전치료 (the most recent prior systemic therapy)환자의 median PFS는 5.9개월(95%CI: 3.9-8.3), 동일 환자에서 신청품 투여 후 median PFS는 14.3개월(95%CI: 9.1-NE)임.
 - 주요 부작용($\geq 20\%$)은 peripheral sensory neuropathy (41%), nausea (35%) 등이고, grade 3/4의 부작용은 neutropenia (21%), thrombocytopenia (14%), peripheral sensory neuropathy (12%)임.
- 관련학회⁹⁾¹⁰⁾에서는, 신청품의 2상 임상연구⁶⁾⁷⁾는 고용량 항암치료(high dose treatment, HDT)와 자가조혈모세포이식(ASCT)후에도 재발하거나 불응한 환자군을 대상으로 하는 최초이자 유일한 임상시험으로, 재발 또는 불응성 호지킨 림프종 및 전신역형성대세포 림프종 임상시험 대상이 현재 치료에 실패한 환자들로서 기존 치료(salvage chemo, ASCT 등)를 각 3.5회(median), 2회(median) 시행하였으므로 치료 예후가 좋지 않은 환자를 대상으로 한 시험 결과임을 감안할 때, 호지킨 림프종 환자에서 CR 34%, sALCL에서의 CR 57%는 획기적인 치료 결과이며, 이전치료에서의 PFS, OS대비 매우 의미 있는 개선을 보인다는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- 신청품과 동일 적응증에 허가받은 약제는 급여목록에 등재되어 있지 않으나, 현행급여 기준에서 호지킨림프종과 비호지킨림프종에 공고되어 있는 요법 및 교과서 및 임상진료지침에서 재발성 또는 불응성의 호지킨림프종 및 재발성 또는 불응성의 말초 T세포림프종에 권고되는 요법 등을 고려하여 호지킨림프종에서는 DHAP, ESHAP요법을, 전신억형성대세포림프종에서는 DHAP, ESHAP, ICE, EPOCH요법을 대체약제로 선정함¹¹⁾.
- 신청품의 치료기간 당 (연간) 소요비용은 ■■■■■원(■■■■■원~■■■■■원)¹²⁾이며, 재발성 또는 불응성 호지킨림프종에서의 대체요법은 ■■■■■원~■■■■■원, 재발성 또는 불응성 전신억형성대세포림프종에서의 대체요법은 ■■■■■원~■■■■■원임.
- 신청품은 대체약제인 DHAP요법 등 대비 생존기간 연장 등의 임상적 효과가 개선되었고, 소요비용이 고가이며, 비용-효용 분석 결과, 재발성 또는 불응성 전신억형성대세포림프종의 ICER는 ■■■■■원/QALY, 재발성 또는 불응성 호지킨림프종의 ICER는 ■■■■■원/QALY임.

○ 재정 영향¹³⁾

- 해당적응증의 대상 환자수¹⁴⁾는 약 ■■■명이고, 제약사 제출 예상사용량¹⁵⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁶⁾은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원이 되고, 적응증 별 대체요법의 대체로 재정소요금액은 재발성 또는 불응성 호지킨림프종 및 재발성 또는 불응성 전신억형성대세포림프종에서 1~3차년도에 각각 약 ■■■억원으로 증가 될 것으로 예상됨¹⁷⁾.
 - 다만, 신청품의 대상 환자수 및 투여기간, 투여량 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음¹⁸⁾.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일, 이태리, 스위스, 일본에 등재되어있음.

Reference

- 1) 암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항
- 2) Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th ed. (2011)
- 3) Abeloff's Clinical Oncology, 5th ed. (2014)
- 4) Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice, 6th ed. (2013)
- 5) NCCN Guidelines (Version 2.2014)
- 6) Younes A. et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 2012;30:2183-2189.
- 7) Pro B. et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a phase II study. J Clin Oncol 2012;30:2190-2196.
- 8) [REDACTED]
- 9) 대한혈액학회([REDACTED])
- 10) 대한암학회([REDACTED])
- 11) DHAP(dexamethasone, cisplatin, high-dose cytarabine), ESHAP(etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, cisplatin), ICE(ifosfamide, carboplatin, etoposide), EPOCH(etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin)
- 12) 신청품 소요비용은 ① 투여기간: 허가사항 용법·용량에 따라 최소8주기 최대16주기 투여하는 기준으로 산출함. ② 투여용량: 신청품의 허가된 투여용량은 1.8mg/kg으로, 우리나라 성인 평균체중을 감안하고, 남은 양은 폐기하는 허가사항에 따라 [REDACTED]바이알을 사용하는 기준으로 산출함.
- 13) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 14) 대한암학회([REDACTED]), 대한혈액학회([REDACTED])의 의견에 따름. (재발성 또는 불응성의 호지킨 림프종(약[REDACTED]명), 재발성 또는 불응성의 전신억형성대세포림프종(약[REDACTED]명))
- 15) 제약사 제출 예상 사용량:
 - 재발성 또는 불응성의 호지킨림프종 (1차년도: [REDACTED]바이알, 2차년도: [REDACTED]바이알, 3차년도: [REDACTED]바이알)
 - 재발성 또는 불응성의 전신억형성대세포림프종 (1차년도: [REDACTED]바이알, 2차년도: [REDACTED]바이알, 3차년도: [REDACTED]바이알)
- 16) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 × 신청약가([REDACTED]원/바이알)
 - 재발성 또는 불응성의 호지킨림프종: (1-3차년도) 약 [REDACTED]억원 - [REDACTED]억원
 - 재발성 또는 불응성의 전신억형성대세포림프종: (1-3차년도) 약 [REDACTED]억원 - [REDACTED]억원
- 17) 재정증감액=(신청약가 기준 소요비용-대체요법 소요비용) × 대상 환자수
 - 소요비용은 범위값의 중간값을 기준으로 하고, 신청약가 기준 소요비용은 ① 투여기간: 허가사항 용법·용량에 따라 최소8주기 최대16주기 투여하는 기준으로 산출함. ② 투여용량: 신청품의 허가된 투여용량은 1.8mg/kg으로, 우리나라 성인 평균체중을 감안하고, 남은 양은 폐기하는 허가사항에 따라 [REDACTED]바이알을 사용하는 기준으로 산출함.
 - 재정증감액은 1인당 치료기간 당 (연간)소요비용에 해당 적응증 대상 환자수를 적용 해 산출함.
- 18) [REDACTED]