

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

brentuximab vedotin 50mg

(애드세트리스주(브렌톡시맙베도틴), 한국다케다제약주)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 병 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**

2015년 제11차 약제급여평가위원회 : 2015년 10월 5일

- 암질환심의위원회 심의일 : 2013년 11월 27일¹⁾

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

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

- 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, 대체약제 대비 무진행 생존기간(PFS), 생존기간(OS) 연장 등의 임상 효과 개선이 인정되나, 대체약제 대비 소요비용이 고가임.
- 다만, 신청품은 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 (표적치료) 항암제로, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받아 근거 생성이 곤란하고, 제 외국 3개국 이상에 등재되어 경제성 평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당하므로, 제 외국 등재 가격을 고려 시 급여의 적정성이 있음.

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 약제(요법)가 항암화학요법으로 공고²⁾되어 있어 대체가능성 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 호지킨림프종과 전신역형성대세포림프종의 세포 표면에 특이적으로 발현하는 항원 표식자인 CD30과 결합하는 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugate)임³⁾.

- 교과서 및 임상진료지침에서 신청품은 HDT/ASCT⁴⁾에 실패하거나, 최소 두 가지 이전 복합항암화학요법에 실패한 호지킨림프종⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾ 및 재발/불응성의 전신역형성대세포림프종(systemic anaplastic large cell lymphoma; sALCL)¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾에 투여토록 권고됨.
- 자가조혈모세포이식을 실패한 재발성 또는 불응성의 호지킨림프종 환자 대상(N=102)으로 신청품 단독요법의 2상 임상연구¹⁵⁾ 결과(median follow-up: 18.5개월) ORR(objective response rate) 75%(95%CI: 64.9-82.6), CR(complete remission) 34%(95%CI: 25.2-44.4), median progression-free survival time은 5.6개월(95%CI: 5.0-9.0), CR환자의 median PFS는 21.7개월, median duration of response은 20.5개월(95%CI: 10.8-NE), OS는 22.4개월(95%CI: 21.7-NE)이고, 32.7개월 median follow-up 이후 data-cut 시점에 서의 median OS는 40.5개월임(95% CI: 28.7-NE).¹⁶⁾
 - 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)로, 이전치료 대비 신청품 투여로 인한 PFS의 유의한 연장 효과가 나타남.¹⁷⁾
 - 주요 부작용($\geq 10\%$)은 peripheral sensory neuropathy (42%), nausea (35%) 등이고, grade 3/4의 부작용은 neutropenia (20%), peripheral sensory neuropathy (8%)임.
- 최소 한가지 이상 복합항암화학요법에 실패한 전신역형성대세포림프종 환자 대상(N=58)으로 신청품 단독요법의 2상 임상연구¹⁸⁾ 결과 ORR(objective response rate) 86%(95%CI: 74.6-93.9), CR(complete remission) 57%(95%CI: 43.2-69.8), median durations of overall response and CR은 각각 12.6개월(95%CI: 5.7-NE), 13.2개월(95%CI: 10.8-NE) median progression-free survival time은 13.3개월(95%CI: 6.9-NE)이고, OS는 18개월 임상연구기간 동안 median값에 도달하지 않음(95%CI: 14.6-NE).¹⁹⁾
 - 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)로, 이전치료 대비 신청품 투여로 인한 PFS의 유의한 연장 효과가 나타남.²⁰⁾
 - 주요 부작용($\geq 10\%$)은 peripheral sensory neuropathy (41%), nausea (40%) 등이고, grade 3/4의 부작용은 neutropenia (21%), thrombocytopenia (14%), peripheral sensory neuropathy (12%)임.
- 관련학회²¹⁾²²⁾에서는, 신청품의 2상 임상연구¹⁶⁾¹⁹⁾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 전신역형성대세포림프종

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, OS 대비 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 T세포 림프종에 권고되는 요법 등을 고려하여 호지킨림프종에서는 DHAP²³⁾, ESHAP²⁴⁾요법을, 전신억형성대세포림프종에서는 DHAP²⁴⁾, ESHAP²⁵⁾, ICE²⁵⁾, EPOCH²⁶⁾요법을 대체약제로 선정함.
- 신청품의 치료기간 당 소요비용은 []원²⁷⁾이며, 재발성 또는 불응성 호지킨림프종에서의 대체요법은 []원, 재발성 또는 불응성 전신억형성대세포림프종에서의 대체요법은 []원임.²⁸⁾
- 신청품은 대체약제인 DHAP 요법 등 대비 무진행 생존기간 및 생존기간 연장 등 임상효과 개선이 인정되고 소요비용이 고가이나, 치료적 위치가 동등한 제품(치료법)이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 (표적치료) 항암제로, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받아 근거 생산이 곤란하고 제외국 3개국 이상에 등재되어(7개국 모두에 등재) 경제성 평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당함.
 - A7 조정가 중 최저가: []원/병

○ 재정 영향²⁹⁾

- 해당 적응증의 대상 환자수³⁰⁾는 약 []명이고, 제약사 제출 예상사용량³¹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³²⁾은, 호지킨림프종에서 1차년도에 약 []원, 3차년도에 약 []원, 전신억형성대세포림프종에서 1-3차년도에 약 []원이 되고, 적응증 별 대체약제의 대체로 재정소요금액은 재발성 또는 불응성 호지킨림프종에서는 약 []원 및 재발성 또는 불응성 전신억형성대세포림프종에서 1~3차년도에 약 []원 증가될 것으로 예상됨.³³⁾

- 다만, 신청품의 대상 환자 수 및 투여 기간, 투여량 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본에 등재되어 있음.

Reference

- 1) 신청품은 재결정신청된 품목으로 [redacted] 결정신청 당시의 암질환심의위원회 검토 결과임.
- 2) 암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항
- 3) Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th ed. (2015), FDA, EMA 허가사항: mechanism of action
- 4) HDT/ASCT; High-dose therapy and autologous stem cell transplantation
- 5) Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th ed. (2015) Chapter 102: Hodgkin Lymphoma
- 6) Abeloff's Clinical Oncology, 9th ed. (2014) Chapter 105: Hodgkin Lymphoma
- 7) Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice 6th ed. (2013)
- 8) NCCN Guidelines: Hodgkin Lymphoma (Version 2. 2015)
- 9) Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii70 - iii75, 2014.
- 10) Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th ed. (2015) Chapter 103: Non-Hodgkin Lymphoma
- 11) Abeloff's Clinical Oncology, 9th ed. (2014) Chapter 106: Non-Hodgkin Lymphoma
- 12) Hoffman Hematology 9th ed. (2013) Chapter 84: T-CELL LYMPHOMAS
- 13) NCCN Guidelines: Hodgkin Lymphoma (Version 2.2015)
- 14) Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v108 - v115, 2015.
- 15) Younes 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;30:2183-9.
- 16) Gopal AK, Chen R, Smith SE et al. Three-year follow-up data and characterisation of long-term remissions from an ongoing phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Abstract number 4382. American Society of Haematology, December 2013, New Orleans, USA.
- 17) Using a correlated survival analysis, the hazard ratio was 0.41, indicating that PFS was significantly prolonged with brentuximab vedotin compared with the prior systemic therapy (P .001).
- 18) Pro 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;30:2190-6.
- 19) [redacted]
- 20) Using a correlated survival analysis for this prespecified comparison, the hazard ratio was 0.48, indicating that PFS was significantly prolonged with brentuximab vedotin compared with the most recent prior therapy (P .001).
- 21) 대한혈액학회 ([redacted])
- 22) 대한암학회 ([redacted])
- 23) DHAP; dexamethasone, cisplatin, high-dose cytarabine
- 24) ESHAP; etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, cisplatin
- 25) ICE; ifosfamide, carboplatin, etoposide
- 26) EPOCH; etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin
- 27) 신청품 소요비용은 ① 투여 기간: 허가사항 용법·용량(안정적인 질병 또는 그보다 양호한 상태에 도달한 환자는 최소 8주기 그리고 최대 16 주기 (약 1년)를 받아야 한다)에 따라 최소 8주기

최대 16주기 투여하는 기준으로 산출함. ② 투여 용량: 신청품의 허가된 투여용량은 1.8mg/kg으로, 우리나라 성인 평균체중이 60kg임을 감안 시, 1회(3주; 1주기) 투여용량은 []에 해당하고, 남은 양은 폐기하는 허가사항에 따라 []병을 사용하는 기준으로 산출함.

28) 대체약제의 소요비용은 임상 문헌에서의 투여용량, 기 등을 기준으로 산출함.

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

30)

31) 제약사 제출 예상 사용량

- 재발성 또는 불응성의 호지킨림프종 (1차년도: ■■■■명, 2차년도: ■■■■명, 3차년도: ■■■■명)
- 재발성 또는 불응성의 전신악형성대세포림프종 (1차년도: ■■■■명, 2차년도: ■■■■명, 3차년도: ■■■■명)

32) 절대제정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가 ([] 원/병)

33) 재정증감액=(신청약가 기준 신청품 소요비용-대체약제 소요비용) × 적응증별 대상 환자 수

- 소요비용은 범위값의 중간값을 기준으로 하고, 신청약가 기준 신청품의 소요비용은
 ① 투여기간: 허가사항 용법·용량에 따라 최소 8주기 최대 16주기 투여하는 기준으로 산출함.
 ② 투여용량: 신청품의 허가된 투여용량은 1.8mg/kg으로, 우리나라 성인 평균체중이 60kg임을 감안 시, 1회(3주;1주기) 투여용량은 []에 해당하고, 남은 양은 폐기하는 허가 사항에 따라 []병을 사용하는 기준으로 산출하고,
 대체약제의 소요비용은 임상 문헌에서의 투여용량, 주기 등을 기준으로 산출함.
- 또한, 소요비용은 1인당 치료기간 당 비용을 기준으로 산출하였으므로, 재정증감금액은 신청품과 대체약제의 소요비용 차이에 해당 적용증 대상 환자 수를 적용하여 산출하되, 대상 환자 수는 재발/불응성 호지킨림프종은 []명, 재발/불응성 전신억형성대세포림프종은 []명을 기준으로 산출함.