

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

denosumab 120mg/1.7ml

(엑스지바주, 암젠코리아(유))

제형, 성분·함량 :

- 1.7 ml 중 denosumab 120mg

효능 효과 :

- 고형암의 골전이 환자에서 골격계 증상(skeletal-related events) 발생 위험 감소. 단 다발성 골수종 환자는 제외함. 골격계 증상은 병리학적 골절, 뼈에 대한 방사선 조사, 척수압박, 뼈 수술을 말함.
- 성인 및 골 성숙이 완료된 청소년에서 절제가 불가능하거나 수술적 절제가 중증의 이환을 일으킬 가능성이 있는 골거대세포종 치료

약제급여평가위원회 심의일

2018년 제7차 약제급여평가위원회 : 2018년 5월 31일

- 암질환심의위원회 심의일 : 2017년 8월 30일, 2017년 11월 30일¹⁾

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

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “1) 고형암의 골전이 환자에서 골격계 증상 발생 위험 감소, 2) 성인 및 골 성숙이 완료된 청소년에서 절제가 불가능하거나 수술적 절제가 중증의 이환을 일으킬 가능성이 있는 골거대세포종 치료”에 허가받은 약제로,
 - ‘고형암의 골전이’에서 비교약제인 zoledronic acid와 비교 시 골격계 증상 발현 시간을 유의미하게 지연시키므로 임상적 유용성 개선이 인정되고, 경제성평가 결과 골격계 증상 발생률 및 효과값 적용 등과 관련하여 비용-효과비의 불확실성이 큰 제한점이 있으나 질병의 중증도 등을 고려하여 급여의 적정성이 있는 것으로 심의함.
 - 단, 골격계 증상 발생률 및 효과값 적용 등에 있어 불확실성이 크므로 약가 협상 시 이를 고려할 필요가 있음.
 - ‘골거대세포종 치료’²⁾에 대해서는 대체약제가 없고, 단일군 임상시험에서 종양 억제 효과를 보인 점 등을 고려시 임상적 필요성은 인정되나 이에 상응하는 비용효과성이 불분명함.
 - 다만, 신청품은 항암제로서 대체약제가 없으므로 임상적 필요도가 인정되며, 대조군 없이 단일군 임상자료로 허가를 받아 근거생산이 곤란한 경우에 해당하고, 제외국 3개국 이상에 등재되어 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당하므로 제외국 등재 가격을 고려시 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “1) 고형암의 골전이 환자에서 골격계 증상 발생 위험 감소, 2) 성인 및 골 성숙이 완료된 청소년에서 절제가 불가능하거나 수술적 절제가 중증의 이환을 일으킬 가능성이 있는 골거대세포종 치료”에 허가받은 약제임. 고형암의 골전이의 경우 대체 가능한 치료법이 있고, 골거대세포종의 경우 생존을 위협할 정도의 심각한 질환이 아닌 점 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 RANKL(receptor activator of nuclear factor kappa B ligand)에 대한 사람 단세포 항체로 파골세포의 기능을 억제하여 골흡수를 감소시키고, 신기능이 저하된 환자도 용량 조절 없이 사용할 수 있는 피하주사제임³⁾.
- 신청품은 교과서⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾에 수록되어 있으며, 임상진료지침에서 고형암의 골전이⁹⁾¹⁰⁾ 및

골거대세포종 치료¹¹⁾에 효과적인 약제로 언급되어 있음.

- [고형암의 골전이] 신청품은 종양에 직접 작용하는 항암요법제 또는 호르몬 치료와 달리 host cell(주로 파골세포)이 종양 부산물과 반응하는 것을 막음으로써 골전이 치료에 효과를 보이는 약으로 교과서에 소개되어 있음. 임상진료지침에 따르면 denosumab은 zoledronic acid(ZA)와 함께 전립선암 및 유방암으로 인한 뼈 전이 환자에게 추천되고 있고, ZA 대비 골격계 증상 예방에 있어 우수한 효과를 보인 약제임.
- [골거대 세포종] 임상진료지침에 따르면 절제가 불가능한 골거대 세포종의 경우 denosumab을 사용할 수 있고 질병이 진행되기 전까지 치료를 지속하는 것을 권고함.
- [고형암의 골전이] 관련 임상문헌에서 신청품은 zoledronic acid 대비 첫 번째 골격계 증상 발생까지의 시간을 유의미하게 지연시켰음.
 - [Sun 2013, 체계적 문헌고찰]¹²⁾ 악성 종양으로 뼈 전이가 일어난 환자를 대상으로 denosumab과 zoledronic acid(ZA) 효과를 비교하기 위한 체계적 문헌 고찰(RCT 3편 포함)에서 첫 번째 골격계 증상(SRE; skeletal-related event) 발생까지 시간을 연장시키는데 denosumab은 ZA 대비 우월하였음(HR=0.83, 95% CI 0.76-0.90; p<0.001). 전체 생존율(overall survival)과 질병 진행(disease progression)에 있어서는 두 약제 간 유의미한 차이가 없었음. 이상반응에 대한 분석 결과, 신독성 관련 부작용은 ZA군에서 유의하게 많이 발생하였고(pooled RR=0.76, 95% CI 0.59-0.98), 턱뼈괴사 관련 부작용은 denosumab 군에서 많이 발생(1.8% vs 1.3%)하였으나 통계적으로 유의미한 차이는 아님(RR=1.39, 95% CI 0.91-2.11).
 - [Fizazi 2011, RCT]¹³⁾ 뼈 전이가 있는 전립선암 환자(n=1,904)를 대상으로 zoledronic acid(ZA) 대조, 이중맹검, 3상 임상시험을 수행한 결과, 첫 번째 골격계 증상 발생까지의 시간 중앙값이 denosumab군 20.7개월, ZA군 17.1개월로 유의한 개선을 보였음(HR 0.82, 95% CI 0.71-0.95; p=0.0002 for non-inferiority, p=0.008 for superiority) 흔하게 발생하는 부작용은 빈혈, 요통, 식욕부진 등이고 발생률은 양 군에서 유사함. 다만 CTCAE grade 3 또는 4 부작용 발생률은 denosumab군 678명(72%), ZA군 628명(66%)으로 통계적 차이를 보였음(p=0.01)
 - [Stopeck 2010, RCT]¹⁴⁾ 뼈 전이가 있는 유방암 환자(n=2,046)를 대상으로 zoledronic acid(ZA) 대조, 이중맹검, 3상 임상시험을 수행한 결과, denosumab은 첫 번째 골격계 증상 발생까지의 시간을 유의미하게 지연시켜 ZA 대비 비열등성 및 우월성을 입증하였음(HR 0.82, 95% CI 0.71-0.95; p<0.001 for non-inferiority, p=0.01 for superiority) CTCAE grade 3 이상 부작용 발생률은 유사하였고, 신독성 관련 부작용은 ZA 군에서 많이 발생하였음(8.5% vs 4.9%; p=0.001). 턱뼈괴사는 드물게 발생하였고 두 군간 의미 있는 차이는 없었음(denosumab 2.0%, ZA 1.4%; p=0.39)
 - [Henry 2011, RCT]¹⁵⁾ 뼈 전이가 있는 고형암(유방암과 전립선암 제외)과 다발 골수종 환자(n=1,776)를 대상으로 zoledronic acid(ZA) 대조, 이중맹검, 3상 임상시험을 수행한 결과, denosumab은 첫 번째 골격계 증상이 발생하기까지의 시간을 유의미하게 감소시켜 ZA 대비 비열등성을 입증하였음(HR 0.84, 95% CI 0.71-0.98; p=0.0007)¹⁶⁾

종양 종류에 따른 평가결과 비소세포폐암 HR 0.84(95% CI 0.64-1.10; p=0.20), 다발 골수종 1.03(0.68-1.57; p=0.89), 기타 고형암 0.79(0.62-0.99; p=0.04)이고, 종양 종류에 따른 전체 생존율 ad hoc 분석 결과 비소세포폐암 HR 0.79(95% CI 0.65-0.95), 다발 골수종 2.26(1.13-4.50), 기타 고형암 1.08(0.90-1.30)임.

- [골거대 세포종] 2상 단일군 임상문헌에서 신청품의 반응율은 86%임.

- 재발 또는 절제가 불가능한 골거대세포종 환자(n=37)를 대상으로 한 단일군, open-label, 2상 임상 시험¹⁷⁾에서 25주 시점에서 1차 평가 지표인 종양반응(tumor response)¹⁸⁾을 보인 환자는 30명(86%, 95% CI 70-95)임. 흔한 부작용은 말단부위 통증(7명), 요통(4명), 두통(4명)이고, grade 3 이상의 부작용이 나타난 환자는 5명이고 이 중 하나는 폐전이임.

- 뼈 성숙이 완료된 골거대세포종 환자(n=282)를 대상으로 한 open-label, 2상 임상 시험¹⁹⁾에서는 환자를 3개의 cohort군²⁰⁾으로 나누었고, 1차 평가 지표는 이상반응 발생률임. 236명의 환자가 한 가지 이상의 이상반응을 겪었고, 발생률이 10% 이상인 부작용은 관절통, 두통, 오심 등임
Cohort 1의 96%(169명)가 median follow-up 13개월 동안 병이 진행되지 않았고, cohort 2의 74명(74%)은 denosumab 투여 후 수술을 하지 않았고, 26명 중 16명(62%)은 예정보다 가벼운 수술을 하였음.

- 관련 학회²¹⁾에서는 [고형암의 골전이]와 관련하여 유방암과 전립선암 환자의 경우 골격계 증상을 겪는 생존기간이 기타 암종에 비해 비교적 길고, 골절은 환자의 삶의 질 뿐 아니라 생존율과도 관련이 깊다는 의견임. [골거대 세포종]은 비교적 젊은 연령에서 발생하는 양성 종양이고 50%의 환자가 국소재발을 경험하고, 수술적 절제가 불가능하거나 중증 이환을 보이는 경우 사용할 수 있는 약은 신청품이 유일하다는 의견임.

○ 비용 효과성

① 고형암의 골전이

- 허가사항, 급여기준(공고요법), 교과서, 임상진료지침 등을 참고하여 zoledronic acid, pamidronate disodium을 대체가능 약제로 선정함.

- 신청품의 연간 소요비용은 ■■■■■ 원으로 대체약제 가중 연간 소요비용은 ■■■■■ 원보다 고가임.

- 신청품은 전립선암, 유방암 환자를 대상으로 한 비교약제(zoledronic acid)와의 직접비교 임상시험에서 골격계 증상 발생까지의 시간 연장 등 임상적 유용성 개선이 인정되며 소요비용이 고가로 경제성평가 대상에 해당함.

- 유방암 환자를 대상으로 한 ICER는 ■■■■■, 전립선암 환자를 대상으로 한 ICER는 ■■■■■임. 다만 SRE 발생률, 효과, 삶의 질 개선 관련 추정 및 결과에 대한 불확실성이 큼.

② 골거대 세포종

- 골거대세포종 치료에 허가받은 약제는 없으며, 임상시험 또한 단일군 2상 연구인 점과 학회의견 등을 고려시 대체약제는 없음.
- 신청품의 연간 소요비용은 [REDACTED]임.
- 신청품은 단일군 2상 임상시험에서 종양억제 반응을 보였고, 수술절제 필요성 감소 측면에서도 효과를 입증하였음.
- [경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제 해당 여부] 신청품은 항암제로 대체약제가 없고 대조군 없이 단일군 임상자료로 허가를 받았으며, 제외국 3개국 이상에 등재되어 있으므로 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당함.

○ 재정 영향

① 고형암의 골전이

- 해당적응증의 대상 환자수²²⁾는 [REDACTED]명이고, 제약사 제출 예상사용량²³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁴⁾은 1차년도에 약 [REDACTED]원, 3차년도에 약 [REDACTED]원이 되고, pamidronate disodium, zoledronic acid 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [REDACTED]원, 3차년도에 약 [REDACTED]원 증가될 것으로 예상됨²⁵⁾

② 골거대 세포종

- 해당적응증의 대상 환자수²⁶⁾는 [REDACTED]명이고, 제약사 제출 예상사용량²⁷⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁸⁾은 1차년도에 약 [REDACTED]원, 3차년도에 약 [REDACTED]임.

○ 제 외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 모든 약가집에 수재되어 있음.

Reference

- 1) [REDACTED]
- 2) 2018년 제7차 약제급여평가위원회에서는 「신약 등 협상 대상 약제의 세부평가기준」 ‘1.5. 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 대한 평가기준’ 개정에 대해 심의함.
 - 주요 개정 내용
 - 적용대상을 주된 적응증에서 ‘부적응증이 대상 요건을 충족하되 주적응증에서 비용효과성을 입증한 경우에는 적용 대상으로 인정’
 - ※ 주된 적응증은 환자수를 기준으로 함.
 - 신청품의 경우 ‘고형암의 골전이’가 주적응증에 해당함.

- 3) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th ed(2015), LWW Health Library
- 4) Abeloff's Clinical Oncology, 5th ed(2014), Churchill Livingstone
- 5) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th ed(2015), LWW Health Library
- 6) Bone health in cancer patients, 2014, ESMO(European Society for Medical Oncology) Clinical Practice Guidelines
- 7) Bone cancer, 2nd ed(2015), Elsevier inc.
- 8) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th ed(2015), LWW Health Library
- 9) Breast cancer, 2018 version 4.(2017), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
- 10) Prostate cancer, 2017 version 2.(2017), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
- 11) Bone cancer, 2018 version 1.(2017), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
- 12) Lei Sun et al. Efficacy and Safety of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients With Bone Metastases A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Clin Oncol. 2013;36:399 - 03
- 13) Karim Fizazi et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet. 2011 March 5;377(9768):813 - 22
- 14) Alison T. Stopeck et al. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. J Clin Oncol. 2010 December;28:5132-5139
- 15) David H. Henry et al. Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. Journal of clinical oncology. 2011, 29:1125-1132.
- 16) 우월성 검증을 위해 Hochberg procedure을 이용하여 다중검정에 대한 유의성을 보정한 결과 p value 값이 0.06(보정 전 0.03)으로 통계적 우월성은 입증하지 못하였음.
- 17) David Thomas et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2010; 11(3): 275 - 280
- 18) 5~25주에 giant cell 90% 이상 감소한 경우, giant cell의 complete elimination, 조직학적 평가가 불가능한 경우 25주째 CT, MRI 결과 진행이 없는 경우를 tumor response로 정의함.
- 19) Sant Chawla et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. Lancet Oncol 2013; 14: 901 - 8
- 20) Cohort 1(n=170)은 수술적 절제가 불가능한 환자(폐전이 환자, spinal GCTB 등), cohort 2(n=101)는 중증 이환 가능성이 있는 수술(관절 절제술, 사지 절단술, 반쪽골반 절제술 등)이 예정된 환자, cohort 3(n=11)은 이전 2상 GCTB 임상시험(Thomas 2010)에 포함되었던 환자임
- 21) 대한골대사학회(), 대한중양내과학회(), 대한항암요법연구회(), 대한암학회()
- 22) 2017년 해당상병()으로 pamidronate disodium, zoledronic acid를 청구한 환자수
- 23) 제약사 제출 예상 사용량은 1차년도 ■■■■■ 바이알, 2차년도 ■■■■■ 바이알, 3차년도 ■■■■■ 바이알임
- 24) 절대재정 소요금액 = 신청약가 x 제약사 제출 년도별 예상사용량
- 25) 재정증감액 = (신청약가 - 대체약제 가중평균가) x 제약사 제출 년도별 예상 사용량
- 26) 2017년 해당상병() 환자 중 골거대세포종 비율(3~5%, 근거: Bone cancer, 2017, NCCN)과 수술 불가능한 환자 비율(20%, 근거: David Thomas et al., 2010)을 반영하였음.
- 27) 제약사 제출 예상 사용량은 1차년도 ■■■■■ 바이알, 2차년도 ■■■■■ 바이알, 3차년도 ■■■■■ 바이알임
- 28) 절대재정 소요금액 = 신청약가 x 제약사 제출 년도별 예상사용량