

## 약제 요양 급여의 적정성 평가 결과

### Enzalutamide 40mg

(엑스탄디연질캡슐 40mg, 한국아스텔라스제약(주))

**□ 제형, 성분·함량 :**

- 1 캡슐 중 enzalutamide 40mg

**□ 효능 효과 :**

- 이전에 도세탁셀로 치료받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료

**□ 약제급여평가위원회 심의일**

**2014년 제7차 약제급여평가위원회 : 2014년 7월 10일**

- 암질환심의위원회 심의일 : 2014년 1월 15일

※ 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 “이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세 저항성 전립선암 환자의 치료”에 허가받은 약제로 비교 요법인 mitoxantrone (또는 mitoxantrone + prednisolone) 요법과 비교 시 생존기간 연장 등의 임상적 개선이 인정되나, 대체약제 대비 소요비용이 고가이고, 경제성평가 결과 비용 효과성이 불분명함.
- 다만, 정부가 중증질환 보장성 강화를 위해 도입한 위험분담제 적용대상에 해당하고,
  - 제약사가 제시한 위험분담제안(환급 방식)에 따른 경제성평가 결과와
  - 정부의 중증질환 보장성 시책<sup>1)</sup>에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려 시 제출된 비용효과비를 수용하여 급여하되, 높은 환급률에 대해서는 공단 협상 시 고려도 록 함.

## 나. 평가 내용

**○ 진료상 필수 여부**

- 신청품은 “이전에 도세탁셀로 치료받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료”에 허가받은 약제로 현재 동일 적응증에 사용할 수 있는 약제가 등재되어 있으므로 대체가능성을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

**○ 임상적 유용성**

- 관련 교과서<sup>2)3)</sup> 및 가이드라인<sup>4)5)6)7)</sup>에서 전이성 거세저항성 전립선암 환자로 docetaxel요법에 실패한 이후의 치료법으로 abiraterone acetate, enzalutamide, cabazitaxel, radium-223, salvage chemotherapy, docetaxel rechallenge, mitoxantrone, secondary ADT, sipuleucel-T, 그리고 임상시험참여가 권고됨.
  - Enzalutamide는 전이성 거세저항성 전립선암으로 이전에 docetaxel 요법에 실패한 환자의 새로운 표준요법으로 임상연구에서 생존기간 연장을 보임.

- Docetaxel-based 치료 이후의 전이성 거세 불응성 전립선 암 환자를 대상으로 enzalutamide와 위약의 직접 비교 임상시험<sup>8)</sup> 결과, 1차 효과 평가지표인 median OS는 신청품군이 18.4개월, 대조군은 13.6개월로 신청품군이 통계적으로 유의하게 생존기간을 연장 시킴(HR for death, 0.63; 95% CI, 0.53 to 0.75; P<0.001).

- 2차 효과 평가지표인 PSA<sup>9)</sup> response rate(54% vs. 2%, P<0.001), soft-tissue response rate(29% vs. 4%, p<0.001), FACT-P quality-of-life response (8.3 vs. 3.0 개월; HR 0.25; p<0.001), radiographic progression-free survival (8.3 vs. 2.9개월; HR 0.4; P<0.001), 및 the time to the first skeletal-related event (16.7 vs. 13.3개월; HR 0.69; P<0.001)에서 대조군과 비교 시 신청품군이 유의한 차이를 보였음.

- 피로감(34%, 29%), 설사(21%, 18%), 일과성 열감(20%, 10%), 근육골통증(14%, 10%), 두통(12%, 6%)은 신청품군에서 대조군에 비하여 빈번하게 나타났으나, 전체 Grade 3 이상 이상반응은 신청품군이 대조군보다 발생율이 낮았음(45.3% vs. 53.1%).

- 심장 이상은 신청품에서 6% 대조군에서 8%, 고혈압 및 혈압 상승은 신청품에서 6.6%, 대조군에서 3.3%로 나타남. 신청품을 투여한 환자 0.6%(5/800명)에서 발작이 있었으나, 신청품 중단 후 재발하지 않음. 대조군에서는 발작 발생하지 않음.

- 관련 학회<sup>10)11)12)13)</sup>에서는 신청품의 3상 임상연구를 근거로 거세 저항성 전이성 전립선암 환자에서 생존 기간을 약 4.8개월 연장시켰을 뿐만 아니라 영상학적 무진행 생존, median time to PSA progression 등 secondary end point에서도 위약대비 임상적으로 유의한 개선을 보인 결과를 제시하였으며, 관련 가이드라인(EAU, NCCN)에서도 docetaxel 이후의 치료법으로 신청품을 권고하고 있음을 언급함.

- 다만, 신청품 투여환자 중 0.6%에서 grade 3 이상의 발작이 있었으나 신청품과의 관련성이 명확하지는 않으며, 심각한 이상반응(SAE) 발생율은 신청품군과 대조군이 유사한 비율을 보였음을 언급함.

○ 비용 효과성

- 신청품과 동일하게 “이전에 도세탁셀을로 치료받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료”에 허가받아 급여되고 있는 약제는 현재 없으며<sup>14)</sup>, 현행 치료지침 및 급여기준, 임상논문, 학회의견 등을 고려하여 mitoxantrone (또는 mitoxantrone + prednisolone) 요법을 대체요법으로 선정함.

- 신청품의 소요비용은 [ ]<sup>15)</sup>이며, 대체요법은 [ ]임.

- 신청품은 mitoxantrone(또는 mitoxantrone+prednisolone) 대비 생존기간 연장 개선이 인정되고 소요비용이 고가로 경제성평가 대상에 해당하며, 비용-효용 분석 결과 신청약가 기준 ICER가 [ ]원/QALY임.

- 신청품은 위험분담 적용대상<sup>16)</sup>에 해당하고, 제약사가 제시한 위험분담 적용유형(환급 방식)에 따른 경제성평가 결과 ICER는 [ ]원/QALY임. [ ]

○ 재정 영향<sup>17)</sup>

- 신청약가 기준

- 해당적응증의 대상 환자수<sup>18)</sup>는 약 [ ]명이고, 제약사 제출 예상사용량<sup>19)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>20)</sup>은 1차년도 약 [ ]원, 3차년도 약 [ ]원이고, 대체요법의 대체로 재정소요금액은 1차년도 약 [ ]원, 3차년도 약 [ ]원으로 증가 될 것으로 예상됨<sup>21)</sup>

- 신청품 투여환자수, 투여기간, 점유율 등에 따라 변동 가능함

- 위험분담 적용 실제약가 기준

- 해당적응증의 대상 환자수<sup>22)</sup>는 약 [ ]명이고, 제약사 제출 예상사용량<sup>23)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>24)</sup>은 1차년도 약 [ ]억원, 3차년도 약 [ ]원이고, 대체요법의 대체로 재정소요금액은 1차년도 약 [ ]원, 3차년도 약 [ ]원으로 증가 될 것으로 예상됨<sup>25)</sup>.

- 신청품 투여환자수, 투여기간, 점유율 등에 따라 변동 가능함

○ 제 외국 등재 현황

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

Reference

- 1) 보건복지부 보도자료(2013.9.17): 표적항암제 등 고가 보험약이 확대된다.
- 2) Cancer, principle & practice of oncology 9th(201 updated), Chapter 97: Cancer of the Prostate (2013 updated)
- 3) Harrison's online, Chapter 95. Benign and malignant disease of the prostate
- 4) NCCN Guidelines Version 2.2014 Prostate cancer
- 5) NCI(National Cancer Institute), Prostate Cancer Treatment, 04/11/2014
- 6) Prostate cancer; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up, June 27, 2013.
- 7) EAU(European Association of Urology), Guidelines on Prostate cancer(2014)
- 8) Scher HI, et al., Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187-97. Epub 2012 Aug 15.
- 9) PSA denotes prostate-specific antigen.
- 10) 대한암학회( )
- 11) 한국임상암학회( )
- 12) 대한비뇨기과학회( )
- 13) 대한항암요법연구회( )
- 14) \_\_\_\_\_
- 15) \_\_\_\_\_
- 16) 약제의 결정 및 조정기준 [별표2] 약제 제조업자·수입자가 이행할 조건의 적용대상 및 유형(제7 조제3항 관련) (보건복지부고시 제2013-209호)
- 17) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 18) 대한암학회( ), 대한비뇨기과학회( ), 대한항암요법연구회( ) : \_\_\_\_\_. 다만, 한국임상암학회( )에서는 \_\_\_\_\_
- 19) 제약사 제출 예상 사용량 (1차년도: \_\_\_\_\_정, 2차년도: \_\_\_\_\_정, 3차년도: \_\_\_\_\_정)
- 20) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 × 신청약가 (\_\_\_\_\_원/정)
- 21) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.  

$$\text{재정증감액} = (\text{신청품의 } \_\_\_\_\_\_ \text{ 소요비용} - \text{대체약제 } \_\_\_\_\_\_ \text{ 소요비용}) \times \text{제약사 제시 예상사용량} \div \_\_\_\_\_\_ \text{ 신청품 투여량}$$

\_\_\_\_\_
- 22) 대한암학회( ), 대한비뇨기과학회( ), 대한항암요법연구회( ) : \_\_\_\_\_. 다만, 한국임상암학회( )에서는 \_\_\_\_\_
- 23) 제약사 제출 예상 사용량 (1차년도: \_\_\_\_\_정, 2차년도: \_\_\_\_\_정, 3차년도: \_\_\_\_\_정)
- 24) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 × 실제약가 (\_\_\_\_\_원/정)
- 25) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.  

$$\text{재정증감액} = (\text{신청품의 } \_\_\_\_\_\_ \text{ 소요비용} - \text{대체약제 } \_\_\_\_\_\_ \text{ 소요비용}) \times \text{제약사 제시 예상사용량} \div \_\_\_\_\_\_ \text{ 신청품 투여량}$$

: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_.