

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

daratumumab 0.1g, 0.4g

(다잘렉스주 5mL, 20mL, (주)한국얀센)

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1병 중 daratumumab 0.1g, 0.4g

☐ **효능 효과:**

- 프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서, 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2018년 제15차 약제급여평가위원회: 2018년 12월 20일

- 암질환심의위원회 심의일: 2018년 10월 31일

※ 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 “프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서, 재발 또는 불응성 다발 골수종의 치료”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 전체 생존기간 연장 등의 임상적 필요성이 인정되나, 투약비용이 고가임.
- 다만, 신청품은 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 항암제로, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받아 근거 생산이 곤란하고, 제외국 3개국 이상에 등재되어 경제성 평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당하므로, 제외국 등재 가격 및 제약사 제시 위험분담안 등을 고려 시 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서, 재발 또는 불응성 다발 골수종의 치료”에 허가 받은 약제로, 허가 또는 급여 기준에서 동등한 치료범위의 기등재 약제는 없으나, 다발골수종에 사용할 수 있는 dexamethasone 등이 항암화학요법으로 공고¹⁾되어 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양 급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서, 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료”에 단독요법으로 허가받은 항암제임.
 - CD38, CS1, BAFF를 표적으로 하는 새로운 약제를 포함하여, 골수종에서 여러 단클론 항체의 활성이 입증되었으며²⁾, 신청품은 골수종 세포의 단백질 표면 CD38을 표적으로 하는 사람 IgG kappa 단클론 항체임³⁾.
- 신청품은 교과서⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾ 및 임상진료지침⁸⁾⁹⁾에서 “프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함하여 적어도 세 가지 치료를 받은 경우로서, 재발 또는 불응성 다발골수종의 치료”에 단독요법으로 추천되고 있음.

- NCCN 임상진료지침(2019. v1.)에 따르면, 이전에 치료된 다발골수종 에서 신청품 단독요법은 other recommended regimens 중 category 2A로 권고됨.
- [SIRIUS]¹⁰⁾ 프로테아좀억제제와 면역조절제제를 포함한 적어도 세 가지 치료를 받은 18세 이상의 다발골수종 환자¹¹⁾를 대상으로 수행한 공개표지, 다기관 2상 시험에서 신청품군(16mg/kg, 106명)의 유효성 평가결과¹²⁾, 1차 결과변수인 전체 반응¹³⁾은 31명 (29.2%, 95% CI 20.8-38.9)¹⁴⁾에서 나타났으며, 반응 기간의 중앙값은 7.4개월(95% CI 5.5-NE), 무진행 생존기간의 중앙값은 3.7개월(95% CI 2.8-4.6), 전체 생존기간의 중앙값은 17.5개월(95% CI 13.7-NE)로 보고됨.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- 관련 학회에서는 신청품이 직접 항암 효과와 면역 조절을 통한 항암 효과를 동시에 가지는 전혀 새로운 작용기전의 항암제라고 언급하며, 치료의 옵션이 소진된 생명의 위협을 받는 다발골수종 환자들에게 생명연장을 입증한 유일한 치료제로 급여 인정이 빠른 시일 내에 필요하다는 의견을 제시함¹⁵⁾.

○ 비용 효과성

- 허가 또는 급여기준에서 동등한 치료범위의 기등재 약제는 없으나, 다발골수종에 사용할 수 있는 dexamethasone 등이 항암화학요법으로 공고¹⁶⁾되어 있음.
- 신청품의 치료기간당(4주기) 투약비용은 (표시가) [REDACTED] 원, (실제가) [REDACTED] 원으로, 대체약제 치료기간당(4주기) 투약비용 [REDACTED] 원 대비 고가임.
- 신청품은 대체약제 대비 전체 생존기간 연장 등의 임상적 필요성이 인정되며, 투약비용이 고가이나, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 항암제로, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받아 근거 생산이 곤란하고, 제외국 3개국 이상에 등재되어 경제성 평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당함.
 - 아울러, 신청품의 위험분담 적용대상 여부 및 위험분담 적용유형의 적절성 검토 결과, 신청품과 치료적 위치가 동등한 제품이 없으며 항암제로서 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 약제이므로 위험분담 적용대상이며, 제약사가 제시한 총액제한형 및 환급형 형태의 위험분담안은 수용 가능한 것으로 판단됨.

○ 재정 영향¹⁷⁾

- 제약사 제시 예상 환자수¹⁸⁾를 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁹⁾은 표시가격 기준 1차년도 약 ■■■억원, 3차년도 약 ■■■억원이 되고, 실제가격 기준 1차년도 약 ■■■억원, 3차년도 약 ■■■억원으로 예상됨.
 - 다만, 제약사에서는 예상 사용량²⁰⁾ 산출 시 평균 투여횟수를 ■회²¹⁾로 가정하여, 절대재정소요금액을 표시가격 기준 1차년도 약 ■■■억원, 3차년도 약 ■■■억원, 실제가격 기준 1차년도 약 ■■■억원, 3차년도 약 ■■■억원으로 추정함.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 독일, 이탈리아, 영국, 스위스 약가집에 수재되어 있음.

References

- 1) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험 심사평가원 공고 제2018-295호(2018.12.1.시행) I.항암화학요법 31.다발골수종
- 2) Williams Hematology. 9e. 2016. Chapter 107: Myeloma
- 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. 2019. version 1.
- 4) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10e. 2015.
- 5) Harrison's Principles of Internal Medicine. 20e. 2018. Chapter 107: Plasma Cell Disorders
- 6) Current Medical Diagnosis & Treatment. 2019.
- 7) Williams Hematology. 9e. 2016. Chapter 107: Myeloma.
- 8) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. 2019. version 1.
- 9) Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2017.
- 10) Lonial S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1551-60.
- 11) Patients received a median of five previous lines of therapy (range 2 - 14). 85 (80%) patients had previously received autologous stem cell transplantation, 101 (95%) were refractory to the most recent proteasome inhibitors and immunomodulatory drugs used, and 103 (97%) were refractory to the last line of therapy.
- 12) The clinical cutoff date for primary analysis was Jan 9, 2015, 7.7 months after the last patient had received the first dose. A subsequent clinical cutoff for a safety update to meet regulatory requirements was June 30, 2015.
- 13) partial response [PR] + very good PR + complete response [CR] + stringent CR
- 14) three (2.8%, 0.6 - 8.0) had a stringent CR, ten (9.4%, 4.6 - 16.7) had a very good PR, and 18 (17.0%, 10.4 - 25.5) had a PR
- 15) 대한혈액학회(), 대한종양내과학회(), 대한혈액학회(), 대한종양내과학회()
- 16) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험 심사평가원 공고 제2018-295호(2018.12.1.시행) I.항암화학요법 31.다발골수종
- 17) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 18) 제약사 제시 예상 환자수(1차년도: 명, 2차년도 명, 3차년도 명)
- 19) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 예상 환자수 × 평균 투여횟수(회a) × 신청품의 1회 투약비용()
 - a) 신청품 2상 임상시험(SIRIUS)의 최근 CSR 자료의 total number of daratumumab infusions 평균값인 회를 참고함(Janssen Research & Development. Addendum to Clinical Study Report dated 12 May 2015).
- 20) 제약사 제출 예상 사용량-5mL, 20mL 사용량(병)을 동일하게 추정함(각각 1차년도: 명, 2차년도 명, 3차년도 명).
- 21)