약제 요양급여의 적정성 평가 결과

olaparib 100mg, 150mg

(린파자정 100, 150밀리그램, 한국아스트라제네카(주))

▢ **제형, 성분·함량:**

- 1 정 중 olaparib 100, 150mg

▢ **효능 효과:**

난소암

- 1차 백금 기반 항암화학요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 새로 진단된 진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법
- 2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법

유방암

- 이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 gBRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 성인 환자의 치료. 환자는 수술 전 보조요법, 수술 후 보조요법, 또는 전이성 조건에서 항암화학요법을 받았을 수 있다.

▢ **약제급여평가위원회 심의일**
2021년 제3차 약제급여평가위원회: 2021년 4월 8일

- 식약처 허가일: 2019년 10월 29일
- 암질환심의위원회 심의일: 2020년 6월 3일, 2020년 8월 26일[1)]

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

가. 평가 결과

▢ 급여의 적정성이 있음.

○ 신청품은 “1차 백금 기반 항암화학요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 새로 진단된 진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법”과 “2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법” 및 “이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 gBRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 성인 환자의 치료”에 허가받은 약제로,

- 난소암 1차 유지요법에서 제약사가 제시한 위험분담안 고려시 비용-효용 분석 결과에 따른 비용효과비가 수용 가능함.
- 난소암 2차 이상 유지요법은 경제성평가 자료 제출 생략 약제(린파자캡슐)와 치료적 위치가 동등한 후발 약제로 위험분담 대상 약제이며, 대체약제 대비 소요 비용이 저가로 비용효과적임. 다만, 표시가는 A7 조정최저가에서 실제가를 인하한 비율만큼 상향하여 설정할 수 있는 바, 협상에서 이를 고려한 표시가 설정이 필요함.
- 경제성평가 자료 제출 생략으로 제출한 유방암 1차 이상 고식적요법에 대해 검토한 결과, 임상적 유용성 개선을 입증할 만한 근거가 부족하고, 소요비용이 대체약제보다 고가로 비용 효과성이 불분명하여, 허가사항 범위 내에서 환자가 약값 전액을 본인 부담함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “1차 백금 기반 항암화학요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 새로 진단된 진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법”과 “2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법” 및 “이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 gBRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 성인 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 희귀질환 등 소수의 환자집단 대상 여부 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 Poly (ADP-ribose) polymerase(PARP) inhibitor(이하 PARP 억제제)로, BRCA 변이 암세포의 표적치료제임[2].
- 신청품은 교과서[3][4][5][6][7] 및 임상진료지침[8][9]에서 ‘BRCA 변이 난소암 환자의 치료’에 추천되고 있음.
  - 국내 임상진료지침에 따르면[10], 난소암의 일차치료는 저등급 분화도인 경우 수술만으로 90%이상 생존율을 보이므로 항암화학요법 없이 경과를 관찰하나, 고등급 조직분화도(1C 이상)를 보이는 경우 taxane과 platinum기반 항암화학요법을 시행함. 백금민감성 재발성 난소암 환자에서 유의한 무진행생존율 향상 결과를 바탕으로 PARP 억제제 유지요법을 시행을 권고함[11].
- 신청품의 임상문헌으로 린파자정 난소암 1차 유지요법 임상시험(SOLO-1) 및 2차 유지요법 임상시험(SOLO-2)과 유방암 1차 고식적 요법 임상시험(OlympiAD)을 분석함.
- **[난소암 1차 유지요법 임상시험(SOLO-1) 관련][12]** BRCA 변이가 있는 난소암으로 새롭게 진단되었고, 이전에 백금 기반 항암화학요법에 반응을 보인 환자(n=391)를 대상으로 olaparib 정제 600mg군과 위약군으로 2:1 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 3상 임상시험(SOLO-1) 결과,
  - 일차 평가지표인 무진행생존기간(median PFS)는 olaparib군 중앙값에 도달하지 못하였고, 위약군 13.8개월 대비 유의하게 연장되었음 (HR 0.30, 95%CI 0.23-0.41; p<0.001).
  - Second Progression Free Survival 관련, 신청품군의 PFS2는 중앙값에 도달하지 못하였고, 비교군의 median PFS2는 41.9개월로 두 군의 2차 무진행 생존에 대한 hazard ratio는 0.50 [95% CI, 0.35-0.72; p<0.001]으로 나타났음.
  - 이차 평가지표인 전체 생존기간(overall survival)은 양군 모두 median값에 도달하지 못 하였으며, 두 군간 유의한 차이가 없었음(HR 0.95, 95%CI 0.60-1.53;). 21% maturity의 결과였음.

  - 최근 5년 장기 추적한 결과(ESMO Virtual Congress 2020, Banerjee 등), 신청품군의 median PFS는 56.0개월, 비교군의 median PFS는 13.8개월로 두 군의 무진행 생존에 대한 hazard ratio는 0.33 [95% CI, 0.25-0.43]로 보고된바 있음.(data cut off 2020.3.5.)
- **[난소암 2차 이상 유지요법 임상시험(SOLO-2) 관련][13]** 백금민감성 재발성 고도 장액성 난소암 환자(n=295)를 대상으로 olaparib 정제 600mg군, 위약군 2:1 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 3상 임상시험(SOLO2)을 수행한 결과,
  - 일차 평가지표인 무진행생존기간(median PFS)는 olaparib군 19.1개월로 위약군 5.5개월 대비 유의하게 연장되었음 (HR 0.30, 95%CI 0.22-0.41; p<0.001).
  - Second Progression Free Survival 관련, 신청품군의 PFS2는 중앙값에 도달하지 못하였고, 비교군의 median PFS2는 18.4개월로 두 군의 2차 무진행 생존에 대한 hazard ratio는 0.50 [95% CI, 0.34-0.72; p<0.0002]으로 나타났음.
  - 이차 평가지표인 전체 생존기간(overall survival)은 양군 모두 median값에 도달하지 못 하였으며, 두 군간 유의한 차이가 없었음(HR 0.80, 95%CI 0.50-1.31;p=0.43). 24% maturity의 결과이며, 추적관찰 진행 중임.
- **[유방암 1차 이상 고식적요법 임상시험(OlympiAD) 관련][14]** HER2-negative 전이성, germline BRCA 변이가 있는 유방암 환자(n=302)를 대상으로 신청품군(olaparib 정제) 600mg군, 비교군(standard therapy[capecitabine, eribulin mesylate, vinorelbine] 중 의사가 선택함)으로 2:1 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 3상 임상시험(OlympiAD)을 수행한 결과,
  - 일차 평가지표인 무진행생존기간(median PFS)은 olaparib군 7.0개월로 비교군 4.2개월 대비 유의하게 연장되었음(HR 0.58, 95%CI 0.43-0.80; p<0.001).
  - 이차 평가지표인 전체 생존기간(overall survival)에 대해 장기추적관찰 진행한 결과[15], olaparib군 19.3개월로 비교군 17.1개월 대비 유의하게 연장된 것을 보이지 못함(HR 0.90 95%CI 0.66-1.23; p<0.513).
  - olaparib군에서 가장 흔한 Grade 3 이상 부작용은 anemia였으며, 신청품군에서 grade 3 이상 부작용 발생률이 38%로 비교군 49.5% 대비 낮았음
- 관련 학회에 따르면[16][17][18][19] 각 요법에 대해 임상적 유용성을 보였고, 급여가 이루어져야 할 것이라는 의견임.
  - (난소암 1차 유지요법) 신청품이 BRCA 변이가 있는 난소암을 표적하는 최초의 PARP inhibitor이자 유일한 난소암 1차 유지요법 약제로 placebo 대비 질병의 진행 및 사망에 대한 위험을 약 70% 낮춘 효과가 있어 임상적 유용성이 보였고, 1차 유지요법으로써 난소암 환자에게 더 큰 임상적 이익을 가져다줄 약제라는 의견임.
  - (난소암 2차 이상 유지요법) 린파자캡슐과 제줄라캡슐이 BRCA 변이 환자를 대상으로 급여되고 있으나 유지요법에 대한 필요성은 BRCA 변이 여부와 상관없이 난소암 환자에게서 매우 중요하다는 의견임.
  - (유방암 1차 이상 고식적요법) 관련 학회에서는 국내외 임상 진료 지침 고려 시, 신

청품은 BRCA 변이가 있는 전이성 유방암을 적응증으로 한 최초의 표적항암제로 동일한 치료적 위치에 있는 약제는 없으며, BRCA 변이 빈도가 높지 않아서 신청품의 급여는 보험 재정에 큰 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 허가사항, 급여기준(안), 교과서, 임상진료지침, 학회의견 등을 참고하여 난소암 1차 유지요법에는 대체가능한 약제가 없는 것으로 판단하였고, 난소암 2차 유지요법에서는 대체약제로 Olaparib(캡슐)과 Niraparib을, 유방암 1차 고식적요법에서는 capecitabine(1차 이상), gemcitabine(2차 이상), eribulin (2차), vinorelbine(1군항암제)을 포함한 요법을 대체약제로 선정함.
- 신청품은 "2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법" 대상 환자군에서 경제성평가 자료 제출 생략 약제(린파자캡슐)의 치료적 위치가 동등한 후발 약제로 위험분담 대상 약제이며, 신청품의 [redacted] 소요비용은 표시가 기준 [redacted]원, 실제가 기준 [redacted]원으로, 대체약제의 소요비용인 [redacted]원 대비 저가임.
- 제약사는 "1차 백금 기반 항암화학요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 새로 진단된 진행성 BRCA 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지 요법 환자"를 대상으로 비용-효용분석을 제출하였고, 제약사가 제시한 위험분담안 고려시 비용-효용 분석 결과에 따른 비용효과비가 수용 가능함.
- 다만, 경제성평가 자료 제출 생략으로 제출한 "이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 gBRCA 변이 HER2-음성 전이성 유방암 성인 환자의 치료"에 대해 검토한 결과, 신청품의 [redacted]당 소요비용은 표시가 기준 [redacted]원, 실제가 기준 [redacted]원으로, 대체약제의 소요비용인 [redacted]원 대비 고가임.
- 신청품은 항암제로, 경제성평가 자료제출 생략 약제(린파자캡슐)로 기심의된 약제와 치료적 위치가 동등하며 추후 대체약제 대비 비용효과적인 경우 위험분담 적용대상에 해당함.
  - 신청품은 A7 국가중 7개국(미국, 프랑스, 독일, 스위스, 영국, 이탈리아, 일본)의 약가집에 수재되어 있음.

○ 재정 영향[20]

- (난소암 1차 유지요법) 제약사 제출 예상 사용량[21]를 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[22]은 표시가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원, 실제가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이 됨..
- (난소암 2차 유지요법) 제약사 제출 예상 사용량[23]를 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[24]은 표시가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원, 실제가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이 됨.
- (유방암 1차 고식적요법) 제약사 제출 예상 사용량[25]를 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[26]은 표시가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원, 실제가 기준 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도도 약 [redacted]원이 됨.

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여기간, 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 일본, 프랑스, 독일, 이태리 스위스, 영국, 미국 모든 약가집에 수재되어 있음.

References

1) 신청품은 재결정신청된 약제로, 기 결정신청 시 검토한 내역임.
2) DNA Repair in Cancer Therapy, 2nd, 2016
3) Comprehensive Gynecology, 7th, 2017. Chapter 36. Molecular Oncology in Gynecologic Cancer
4) Ferri's Clinical Advisor 2016. Ovarian Cancer
5) DNA Repair in Cancer Therapy, 2nd 2016. Chapter 4. The Role of PARP in DNA Repair and Its Therapeutic Exploitation
6) Hematology and Oncology, 4th, 2016. Chapter 29. Gynecologic Oncology
7) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10th, 2016. Cahpter 133. Ovarian Cancer
8) ESMO Pocket Guidelines, updated version. published October 2016, Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up personalised medicine (eUpdate, 21 Setember 2016)
9) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 1. 2021.
10) 대한부인종양학회, 난소암 진료권고안 V3.0, 2016
11) 권고 등급 1(strong), 근거수준 D(very low)
12) Moore K et al. Maintenance Oplaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med 2018;379:2495-505.
13) Eric Pujade-Lauraine, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:1274-84.
14) Mark Robson et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 2017;377:523-33
15) Mark Robson et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Annals of Oncology 2019 30: 558 - 566,
16) 대한항암요법연구회([redacted].)
17) 대한암학회([redacted])
18) 대한부인종양학회([redacted])
19) 한국유방암학회([redacted])

20) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
21) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
난소암 1차 유지요법	[redacted]	[redacted]	[redacted]

22) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가

23) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
난소암 2차 이상 유지요법	[redacted]	[redacted]	[redacted]

24) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가
25) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
유방암 1차 이상 고식적 요법	[redacted]	[redacted]	[redacted]

26) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가