

약제 요양급여의 적정성 평가결과

venetoclax 10mg, 50mg, 100mg

(벤클렉스타정 10,50,100밀리그램, 한국애브비(주))

☐ 제형, 성분·함량:

- 1 정 중 venetoclax 10mg, 50mg, 100mg

☐ 효능 효과:

- 화학면역요법 및 B세포 수용체 경로 저해제에 재발 또는 불응인 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독 요법

☐ 약제급여평가위원회 심의일

2019년 제12차 약제급여평가위원회: 2019년 12월 5일

- 암질환심의위원회 심의일: 2019년 7월 24일, 2019년 10월 16일

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

가. 평가 결과

☐ 급여의 적정성이 있음.

- 신청품은 “화학면역요법 및 B세포 수용체 경로 저해제에 재발 또는 불응인 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독요법”에 허가받은 약제로, 임상시험, 관찰연구 등을 고려시 생존 기간 등에서 임상적 유용성 개선이 인정되나 이에 상응하는 비용효과성이 불분명함.
- 다만, 신청품은 항암제로, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되며, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받았고 환자수가 소수로 근거 생산이 곤란하며, 위원회에서 정한 외국 조정평균가 산출의 대상국가인 외국 7개국 중 3개국 이상에서 등재된 약제로 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당하므로, 제외국 등재 가격을 고려시 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “화학면역요법 및 B세포 수용체 경로 저해제에 재발 또는 불응인 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독요법”에 허가 받은 약제로, 만성 림프구성 백혈병에 cyclophosphamide 등이 급여되고 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가 기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “화학면역요법 및 B세포 수용체 경로 저해제에 재발 또는 불응인 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독요법”에 허가받은 경구 항암제로, BCL-2를 억제하는 새로운 기전의 저분자 표적치료제임.
- 신청품은 교과서에서 새로운 계열의 치료제로, 재발성/불응성 만성림프구성백혈병(Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL)환자에서 높은 반응률과 내약성을 보인 약제로 소개되고 있으며¹⁾²⁾³⁾⁴⁾, 가이드라인에서 신청품 단독요법은 재발성/불응성 CLL환자에게 연령, 동반질환 등에 관계 없이 추천하는 요법 중 하나로⁵⁾, B세포 수용체(B Cell Receptor, BCR) 저해제에 실패한 경우 신청품을 고려할 것을 권고함⁶⁾.
- BCR 저해제에 재발 또는 불응한 CLL 환자를 대상으로 신청품의⁷⁾ 안전성과 유효성을 관찰한 단일국가(미국), 다기관, 공개, 비무작위배정, 단일약제, 2상 임상시험에서, 사전 계획에 따라 ibrutinib에 실패한 환자(n=91)를 대상으로 분석한 결과⁸⁾,
 - 1차평가지표인 전반적 반응률(Overall Response Rate, ORR)은 65%(95% CI 53-74, n=59/91)였음(CR 9%, nPR 3%, PR 52%, SD 24%, PD 5%, NA 9%)⁹⁾.
 - 무진행 생존기간 중앙값(median Progression Free Survival, mPFS)은 24.7개월(95% CI 19.6-NR(Not Reached))로, 12개월 무진행 생존률은 75%(95%CI 64-83)였음.
 - 전체 생존기간은 중앙값에 도달하지 못하였으며(95%CI 27.8-NR), 12개월 전체 생존률은 91%(95%CI 83-95)였음.
 - 57명의 환자에서 말초 혈액 MDR(Minimum Residual Disease) 측정 결과 42%의 (24/57) 환자가 음성으로 나타났으며, 말초혈액에서 MDR 음성으로 나타난 13명의 골수 MDR 측정 결과 5명이 음성으로 나타남.
 - 3등급 이상의 이상반응으로 호중구감소증(51%, 46/91), 오심(57%, 52/91), 빈혈(53%, 43/91), 혈소판감소증(47%, 43/91) 등이 나타남.
- 관련 학회에 따르면¹⁰⁾ 신청품은 화학면역요법 및 B세포 수용체 경로 저해제에 실패한 환자에서 임상시험을 통해 우수한 반응률과 생존성과를 확인하고 허가된 유일한 약제로 충분한 임상적 유용성을 보였다는 의견임. 신청품은 두 종류의 치료에 모두 실패한 환자에 허가된 유일한 약제로 조속한 급여가 이루어져야 할 것이라는 의견임.

○ 비용 효과성

- 국내 허가사항, 급여기준 등을 참고하여 “화학면역요법 및 B세포 수용체 경로 저해제에 재발 또는 불응인 만성 림프구성 백혈병”의 현행 치료로서 cyclophosphamide 또는 fludarabine 포함 화학요법을¹¹⁾ 선정함.
- 신청품의 연간 소요비용은 ■■■■■원으로¹²⁾ 대체약제 연간 소요비용인 ■■■■■~■■■■■원¹³⁾ 대비 고가임.
- 신청품은 항암제로, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되며, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받았으며¹⁴⁾ 환자수가 소수로 근거 생산이 곤란하고, 위원회에서 정한 외국 조정평균가 산출의 대상국가인 외국 7개국 중 3개국 이상에서 등재된 약제로 경제성 평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당함.
 - 이전 치료경험이 있으며 ibrutinib 중단 후 투약한 환자를 관찰한 결과¹⁵⁾, 생존기간이 9.3~21개월로¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾ 관찰됨을 고려시, 신청품은 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없으며 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용하는 약제임.
 - 신청품은 A7 국가중 6개국(미국, 프랑스, 독일, 스위스, 영국, 이탈리아)의 약가집에 수재되어 있음.

○ 재정 영향¹⁹⁾

- 제약사 제출 예상사용량²⁰⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은²¹⁾ 1차년도에 약 ■■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■■원임.
- ※ 신청품의 대상 환자수 및 투여기간, 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 6개국(미국, 영국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스)의 약가집에 수재되어 있음.

References

- 1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e, 2015, UPDATE FEB 2016, JUL 2016
- 2) Hematology: Basic Principles and Practice, 7e, 2018
- 3) Williams Hematology, 9e, 2016
- 4) Abeloff's Clinical Oncology, 6e, 2020
- 5) 17p결손 또는 TP53변이가 있는 경우 preferred regimen으로, 17p 결손 또는 TP53 변이가 없는 경우 other recommended regimen으로 권고(category 2A), NCCN Guidelines Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Ver. 5. 2019,
- 6) 재발성/불응성 CLL에서 BCR 저해제에 실패한 경우 신정품을 고려할 수 있으며(IIIB), 17p결손 또는 TP53변이가 있고 BCR 저해제가 부적절한 환자는 BCL-2 저해제를 front line으로 고려할 수 있음. ESMO Guidelines Committee, eUpdate - Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations, 27 June 2017
- 7) 목표용량 400mg/day
main cohort(n=43), 1주차에는 20mg/day를 시작으로 일주일마다 50mg/day, 100mg/day, 200mg/day, 400mg/day로 증량. expansion cohort(n=41), 질병이 빠르게 진행되는 증후가 있고 중양부담이 큰 환자의 경우 3주차까지 400mg/day으로 증량하는 것을 허용하였으며, 투약 12주 이후 반응이 없는 환자는 600mg/day로 증량 허용함. 600mg/day 투약자는 총 2명이었으며, 2명 모두 증량 후 질병 개선 나타나지 않았음.
- 8) Jones et al, Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial, Lancet Oncol 2018; 19: 65 - 75
- 9) CR: Complete Remission, nPR: nodular Partial Remission, PR: Partial Remission, SD: Stable Disease, PD: Progressive disease, NA: Not available(discontinued before response assessment)
- 10) 대한혈액학회(), 대한항암요법연구회()
- 11) cyclophosphamide 포함요법: cyclophosphamide+vincristine+prednisolone
fludarabine 포함요법: fludarabine + cyclophosphamide, fludarabine + cytarabine + mitoxantrone + dexametasone, fludarabine + mitoxantrone, fludarabine + prednisolone, fludarabine + cyclophosphamide + mitoxantrone
- 12)
- 13)
- 14) 식품의약품안전처, 결정신청약제 허가 관련 질의에 대한 회신()
- 15) 추가 투약 약제는 cyclophosphamide+prednisone, venetoclax, idelalisib(±rituximab), ofatumumab, obinutuzumab 등으로 다양함.
- 16) O'Brien et al, Outcomes with ibrutinib by line of therapy and post-ibrutinib discontinuation in patients with chronic lymphocytic leukemia: Phase 3 analysis, Am J Hematol. 2019;94:554 - 562.
- 17) Jain et al, Long-Term Outcomes for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Discontinue Ibrutinib, Cancer 2017;123:2268-73
- 18) Maddocks et al, Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia, JAMA Oncol. 2015;1(1):80-87
- 19) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 20)
- 21) 절대제정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 용량별 약가