

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

niraparib tosylate monohydrate (as niraparib 0.1g)

(제줄라캡슐, 한국다케다제약(주))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1캡슐 중 niraparib tosylate monohydrate (as niraparib 0.1g)

☐ **효능 효과:**

- 2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도장액성 난소암(난관암 또는 일차복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2019년 제7차 약제급여평가위원회: 2019년 7월 25일

- 암질환심의위원회 심의일: 2019년 6월 12일

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

가. 평가 결과

□ 급여

- 신청품은 “2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도장액성 난소암(난관암 또는 일차복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법”에 허가 받은 약제로, 대체약제 대비 효과의 차이가 있다고 보기 어려우며 소요비용이 대체약제보다 저렴하여 비용 효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(■ 원/캡슐)¹⁾ 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.
- 또한 신청품은 경제성평가 자료제출 생략가능 약제와 치료적 위치가 동등한 후속제품으로 위험분담제(총액제한형)를 적용하여야 하므로, 협상 시 이를 고려하도록 함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도장액성 난소암(난관암 또는 일차복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법”에 허가 받은 약제로, 해당 적응증의 현행 치료로 ‘olaparib, bevacizumab, 백금기반요법’ 등 대체가능성을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 Poly (ADP-ribose) polymerase(PARP) inhibitor(이하 PARP 억제제)로, “2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도장액성 난소암(난관암 또는 일차복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법”에 허가받은 경구제임
- 신청품은 관련 교과서²⁾³⁾⁴⁾에서 재발성 난소암 치료약제로 다른 PARP inhibitor와 함께 소개되어 있음. 임상진료지침 중 NCCN 가이드라인⁵⁾에서는 난소암 유지요법의 치료옵션으로 bevacizumab, olaparib 등과 함께 niraparib을 category 2A로 ESMO-ESGO 2019⁶⁾에서 niraparib 유지요법을 olaparib, rucaparib과 함께 IA로 권고하고 있음.

- 백금민감성 재발성 고도 장액성 난소암 환자(n=553)를 대상으로 niraparib 300mg군, 위약군으로 2:1 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 3상 임상시험을 수행한 결과⁷⁾,
 - 일차 평가지표인 무진행생존기간(median PFS)는 gBRCA mut군⁸⁾(N=203)에서 niraparib군(N=138)이 21개월로 위약군 5.5개월 대비 유의하게 연장되었고(HR 0.27, 95%CI 0.17-0.41; $p < 0.0001$), non-gBRCA mut군⁹⁾(N=350)에서 niraparib군(N=234)이 9.3개월로 위약군 3.9개월 대비 유의하게 연장되었음(HR 0.45, 95%CI 0.34-0.61; $p < 0.0001$). 모든 환자(N=553)에서 niraparib군(N=372) 11.3개월로 위약군 4.7개월 대비 유의하게 연장되었음(HR 0.38, 95%CI 0.30-0.49; $p < 0.0001$).
 - 이차 평가 지표로서 chemotherapy-free interval이 gBRCA mut군에서 22.8개월 vs. 9.4개월(HR 0.26, 95%CI 0.17-0.41; $p < 0.001$), 첫 번째 후속치료까지의 기간(TFST)이 21.0개월 vs. 8.4개월(HR 0.31, 95%CI 0.21-0.48; $p < 0.001$)로 나타남.
 - 주된 부작용으로는 혈소판감소증(Thrombocytopenia), 빈혈(Anemia), 호중구감소증(Neutropenia), 고혈압(Hypertension)이었음. 이들 부작용은 대부분 첫 3cycle 이내에 발생하였으며, 개별적 용량 조절 후 3/4등급의 혈소판감소증, 호중구감소증, 피로의 발생이 감소하였음.
- 상피성 난소암(epithelial ovarian cancer, EOC) 치료에서 PARP inhibitor의 무진행생존기간(median PFS)과 독성을 평가하기 위한 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행한 결과(5개의 RCT, n=1839)¹⁰⁾
 - 일차 평가지표인 무진행생존기간(median PFS)는 PARP-inhibitor가 대조군에 비해 모든 환자군에서 유의한 개선이 있었음. [선별되지 않은 환자군(unselected)(HR 0.38 95%CI 0.32-0.46; $p = 0.289$ $I^2 = 19.5\%$), BRCAwt¹¹⁾(HR 0.41 95%CI 0.31-0.55; $p = 0.095$ $I^2 = 57.6\%$), BRCAmt¹²⁾(HR 0.25 95%CI 0.21 - 0.31; $p = 0.556$ $I^2 = 0.0\%$)] PFS에 대한 PARP-inhibitor 성분간(olaparib, rucaparib, niraparib)의 간접 비교 결과 유의한 차이는 없었음.
 - 3-4등급의 독성 및 보고된 심각한 부작용에서 성분별 차이가 있음. 혈액학적 독성은 niraparib과 유의한 상관관계가 있었으며, 복부 통증은 rucaparib에서, 설사는 olaparib에서 상관관계가 나타남.
- 관련 학회의견에 따르면, 신청품은 BRCA 변이군에서는 동일 약리기전인 olaparib 유지요법의 대체가능한 약제로 판단되며, 1일 1회 2정의 용법·용량은 olaparib 대비 복약 편의성을 개선시켰음. 재발성 난소암은 지속적인 재발로 다음 치료까지의 기간을 지연시키는 것이 치료 목표이며, niraparib은 gBRCA 변이 환자의 mPFS의 유의한 개선을 나타냈으며, 안전성 측면에서 높은 부작용을 우려하였으나 용량 조절을 통해 관리 가능함을 임상 결과에서 확인할 수 있었음.

○ 비용 효과성

- 식약처 허가사항, 국내·외 교과서 및 임상진료지침, 급여기준, 학회의견 등을 고려하여, olaparib을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제와 효과의 차이가 있다고 보기 어려우며 신청품의 1일 투약비용은 ■■■■■원으로, 대체약제 투약비용인 ■■■■■원 대비 저렴하므로 비용효과적임.
 - 대체약제 가중평균가로 환산된 금액¹³⁾은 ■■■■■원/캡슐임.
 - 약가협상생략기준금액¹⁴⁾은 ■■■■■원/캡슐임.

○ 재정영향¹⁵⁾

- 제약사 제출 예상 사용량을 기준¹⁶⁾으로 신청품 도입 후 절대재정소요금액¹⁷⁾은 1차년도에 약 ■■■■■원, 3차년도에 약■■■■■원이 예상됨. olaparib의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■■원 절감될 것으로 예상됨.¹⁸⁾
- ※ 신청품의 대상 환자수 및 시장점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 이탈리아, 프랑스, 영국 약가집에 수재되어 있음.

References

- 1) [REDACTED]
- 2) The Goodman & Gilman Year in Review: 2017
- 3) Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach 10e: 2019
- 4) The Ovary: 2018
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 1. 2019
- 6) ESMO-ESGO 2019.5
- 7) N Engl J Med 2016;375:2154-64, Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer
- 8) germline BRCA mutation이 있는 환자군
- 9) germline BRCA mutation이 없는 환자군
- 10) Crit Rev Oncol Hematol 2018;131:83-89 The Era of PARP inhibitors in ovarian cancer: “Class action” or not? A systematic review and meta-analysis
- 11) BRCA 변이가 없는 환자군
- 12) BRCA 변이가 있는 환자군
- 13) [REDACTED] ※ 참고: 신약 등 협
상대상 약제의 세부평가기준

3. 대체약제 가중평균가

3.3. 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용 환산

- 주요 적응증을 기준으로 대체약제 가중 1일 투약비용을 신청약제의 1일 상용량으로 나누어 산출
 - 식약처 허가사항 상 병용약제, 추가 검사 등이 명시된 경우, 대체약제의 총 소요비용에서 신청품의 병용약제, 추가 검사 등의 소요비용을 제외한 나머지 비용을 신청품의 1일 상용량으로 나누어 산출

- 14) [REDACTED]
- 15) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 16) 제약사 제출 예상 사용량 ([REDACTED])
- 17) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가([REDACTED] 원/캡슐)
- 18) 재정증감액 = (신청약가-신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량