

## 약제 영양급여의 적정성 평가 결과

pomalidomide 1mg, 2mg, 3mg, 4mg

(포말리스트캡슐 1·2·3·4밀리그램(포말리도마이드), 세엘진(유))

**제형, 성분·함량 :**

- 1캡슐 중 pomalidomide 1mg, 2mg, 3mg, 4mg

**효능 효과 :**

- 이전에 레날리도마이드와 보르테조밐을 포함한 최소 2가지 치료를 받고, 재발 및 불응한 다발성 골수종 환자의 치료에 텍사메타손과 병용요법

**약제급여평가위원회 심의일**

**2016년 제2차 약제급여평가위원회 : 2016년 2월 4일**

**2016년 제11차 약제급여평가위원회 : 2016년 9월 1일 [재평가]**

- 암질환심의위원회 심의일 : 2015년 1월 21일

※ 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 레날리도마이드와 보르테조밐을 포함한 최소 2가지 치료를 받고, 재발 및 불응한 다발성 골수종 환자의 치료에 텍사메타손과 병용요법”에 허가받은 약제로, 교과서 및 임상진료지침 등에 따르면 임상적 필요성이 인정되고, 신청품+dexamethasone 병용요법은 dexamethasone 단독요법 대비 무진행 생존기간, 생존기간 및 전체 반응률 등의 효과가 개선되었으므로 임상적 유용성 개선이 인정되며 경제성평가 결과 비용 효과성에 불확실성이 존재함.
- 다만, 신청품은 정부가 중증질환 보장성 강화를 위해 도입한 위험분담제 적용대상에 해당하고, 제약사가 제시한 위험분담 유형(환급형)에 따른 경제성평가 결과와 중증질환 보장성 시책에 따른 질환의 중증도, 사회적 요구 등을 고려하여 급여함.

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “이전에 레날리도마이드와 보르테조밐을 포함한 최소 2가지 치료를 받고, 재발 및 불응한 다발골수종 환자의 치료에 텍사메타손과 병용요법”에 허가 받은 약제로, 허가 또는 급여기준에서 동등한 치료범위의 기등재 약제는 없으나, 다발골수종에 사용할 수 있는 dexamethasone 등이 항암화학요법으로 공고<sup>1)</sup>되어 있어 대체 가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 thalidomide의 유도체로 면역조절(immunomodulatory) 및 lenalidomide-저항성에도 효과를 나타내며, dexamethasone과의 병용요법으로 bortezomib, lenalidomide에 재발 및 불응한 다발골수종환자의 치료에 신청품의 사용이 권고됨.<sup>2)3)4)5)6)7)</sup>
- lenalidomide와 bortezomib을 포함한 최소 2가지 치료를 받고, 재발 및 불응한 다발골수종 환자(n=455)를 대상으로 무작위배정, 공개, dexamethasone 대조 3상 임상시험<sup>8)</sup>을 수행한 결과, 1차 평가지표인 무진행 생존기간이 신청품+dexamethasone 병용요법군에

서 4개월로, dexamethasone 단독요법군 1.9개월 대비 유의한 연장을 보임. (hazard ratio 0.48, 95% CI 0.39-0.60;  $p < 0.0001$ )

- dexamethasone 단독요법군 환자는 신청품으로 처치전환(treatment switching)<sup>9)</sup>되었음에도(153명 중 76명)<sup>10)</sup>, ITT 분석에 의한 생존기간은 신청품+dexamethasone 병용요법군에서 12.7개월로 dexamethasone 단독요법군 8.1개월 대비 유의한 연장효과를 나타냄. (hazard ratio 0.74, 95% CI 0.56-0.97;  $p = 0.0285$ )
- 신청품+dexamethasone 병용요법군의 질병이 진행되기까지의 시간은 4.7개월로 dexamethasone 단독요법군 2.1개월 대비 유의하게 연장되었고( $p < 0.001$ ), 전체반응률에서도 유의한 차이를 나타냄. (31% vs. 10%;  $p < 0.0001$ )
- Grade 3 또는 4의 호중구 감소증은 신청품+dexamethasone 병용요법군에서 48%, dexamethasone 단독요법군에서 16% 발생하였고, 혈소판 감소증은 각각 22%, 26%, 열성 호중구 감소증은 각각 10%, 1% 발생하였으며, 이상반응 등으로 치료 중단한 경우는 각각 4%, 3%로 대부분 통제 가능한 수준이었음.

- 신청품은 previously treated multiple myeloma의 치료제로 dexamethasone 단독투여군 대비 PFS, OS에서 통계적으로 유의한 개선을 보인 점 등을 고려 시, ‘lenalidomide와 bortezomib을 포함한 최소 2가지 치료를 받고 실패한 환자’에서 대체약제가 없으므로 진료에 필요한 약제임.<sup>11)</sup>
- 허가사항의 적응증을 고려 시, 대상환자군은 bortezomib과 lenalidomide 치료 모두에 실패한 환자들이며, 이들에서는 국내 치료 가이드라인을 고려할 경우 임상적 유용성이 입증된 약제나 치료법은 없어, pomalidomide가 유일한 대안임.<sup>12)13)14)15)</sup>

### ○ 비용 효과성

- 허가 또는 급여기준에서 동등한 치료범위의 기등재 약제는 없으나, 다발골수종에 사용할 수 있는 dexamethasone 등이 항암화학요법으로 공고<sup>16)</sup>되어 있음.
- 신청품+dexamethasone 병용요법은 dexamethasone과의 직접비교 임상연구<sup>17)</sup>결과, 무진행 생존기간(PFS), 생존기간(OS), 전체반응률(ORR) 등에서 임상적 유용성 개선이 인정되나, 신청품의 1주기(1주기 28일 중 21일 투약) 당 소요비용은 ██████████ 원으로 대체약제의 소요비용 대비 고가임. (실체가 기준 신청품의 1주기 (28일 중 21일 투약) 소요비용은 ██████████ 원임)<sup>18)</sup>
- “이전에 레날리도마이드와 보르테조밐을 포함한 최소 2가지 치료를 받고, 재발 및 불응한 다발성 골수종 환자” 대상으로 ‘신청품(pomalidomide)+저용량 텍사메타손’과 비교대

안인 고용량텍사메타손의 비용효과(효용)분석 결과, treatment switching(처치전환)<sup>19)</sup>에 따른 대조군의 효과 보정 및 국내급여투여지속기준 반영에 따라 ICER(표시가 기준)는 [redacted] 원 ~ [redacted] 원/QALY 임.

■ [redacted]

- 신청품은 위험분담 적용대상<sup>20)</sup>이고, 제약사가 제시한 위험분담 유형(환급형)에 따른 경제성평가결과 ICER(실제가 기준)는 국내급여투여지속기준 적용에 따라 [redacted] 원 ~ [redacted] 원/QALY 임.

### ○ 재정 영향<sup>21)</sup>

#### - 신청약가 기준

■ 해당 적응증 대상 환자수는 약 [redacted]명<sup>22)</sup>, 제약사 제출 예상사용량<sup>23)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>24)</sup>은 1차년도에 약 [redacted] 원, 3차년도에 약 [redacted] 원이 되고, 신청품은 대체가능요법인 dexamethasone과 병용투여하는 요법으로, 대체가능요법의 대체로 재정소요금액은 연도별 절대재정소요금액만큼 증가될 것으로 예상됨.<sup>25)</sup>

#### - 위험분담 적용 실제가 기준

■ 해당 적응증의 대상 환자수는 약 [redacted]명<sup>25)</sup>, 제약사 제출 예상사용량<sup>26)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>26)</sup>은 1차년도에 약 [redacted] 원, 3차년도에 약 [redacted] 원이 되며, 신청품은 대체가능요법인 dexamethasone과 병용투여하는 요법으로, 대체가능요법의 대체로 재정소요금액은 연도별 절대재정소요금액만큼 증가될 것으로 예상됨.<sup>28)</sup>

※ 다만, 제약사 제시 예상 사용량은 환자수를 [redacted]명으로 가정하여 산출한 것으로 환자 수 및 환자별 예상 사용량 등에 따라 변동될 수 있음.

### ○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스에 등재되어 있음.<sup>27)</sup>

## Reference

- 1) 암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항: 31. 다발 골수종(multiple myeloma)
- 2) Cancer: principle and practice of oncology, 10th ed. (2015)
- 3) Hoffman: Hematology: Basic Principle and Practice, 6th ed. (2013)
- 4) Abeloff's clinical oncology, 5th ed. (2014)
- 5) Goldman-Cecil Medicine 25th ed. (2016)
- 6) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th ed. (2015)
- 7) NCCN guideline, v3. 2016: Multiple Myeloma
- 8) San Miguel J, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14:1055-66.
- 9) treatment switching is defined as the switch from a control treatment to an experimental treatment by patients randomized to the control group of an RCT.(Latimer NR et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials-an economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations. Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making. 2014; 34: 387-402.)
- 10) 처치 전환율 (%)

data cut off	median follow-up	치치 전환율(%)
2012.9.7.	4.2개월	45명/153명 (29%)
2013.3.1.	10개월	76명/153명 (50%)
2013.9.1.	16개월	100%

- 11) 암질환심의위원회 (2015.1.21.)
- 12) 대한혈액학회( )
- 13) 대한항암요법연구회( )
- 14) 한국임상암학회( )
- 15) 대한조혈모세포이식학회( )
- 16) 암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항: 31. 다발 골수종(multiple myeloma)
- 17) San Miguel J, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14:1055-66.
- 18) 신청품과 텍사메타손 병용요법의 1주기(28일) 투약비용: 원

	pomalidomide + low-dose dexamethasone (n= 302)	high-dose dexamethasone (n= 153)
주기	28일	28일
투여방법	<ul style="list-style-type: none"> <li>1~21일 간 pomalidomide (4mg) 경구투여</li> <li>Day 1, 8, 15, 22에 dexamethasone (40mg)(75세 이상 시험대상자는 20mg 투여)을 1일 1회 경구투여</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dexamethasone (40mg)을 Day 1~4, Day 9~12, Day 17~20에 1일 1회 경구투여 (75세 이상 시험대상자는 20mg 투여)</li> </ul>

- 19) treatment switching is defined as the switch from a control treatment to an experimental treatment by patients randomized to the control group of an RCT.(Latimer NR et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials—an economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations. Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making. 2014; 34: 387-402.)
- 20) 약제의 결정 및 조정기준 [별표2] 약제 제조업자·수입업자가 이행할 조건의 적용대상 및 유형 (제7조제3항 관련) (보건복지부고시 제2015-80호, 2015.5.29.)
- 21) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 22) [Redacted]
- 23) 제약사 제출 예상 사용량

(단위: 캡슐)

합량	등재 1년차	등재 2년차	등재 3년차
4mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
1mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

- 24) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 × 신청가(표시가)
- 25) 재정증감액=(신청품 포함요법 투약비용-대체약제 투약비용) × 제약사 제출 예상 사용량
- 26) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 × 신청가(실제가)
- 27) 독일에는 3·4mg 함량만 등재되어 있음.