

신세포암(Renal Cell Carcinoma, RCC) 치료를 위한 Temsirolimus(Torisel[®])의 경제성 평가요약

2010. 2. 24

한림대학교 경제학과 조창익

1. 신청약의 일반사항

- 상표명: TORISEL®(토리셀).
- 일반명: Temsirolimus, 25mg/vial.
- 보험급여 신청 제안가격: 955,702원/25mg vial.
- 식약청으로부터 허가받은 토리셀의 적응증: 전이성 신세포암(mRCC).
- 제형/성상:주사제, 25mg/바이알, 희석액 포함.
- 용법 및 용량
 - ▷ Temsirolimus 25mg을 주1회 30-60분 동안 점적 주입함. 질병이 진행되거나 독성이 심할 때까지 치료를 지속함.
 - ▷ Temsirolimus 투여전 항히스타민제의 전처치를 하는 것이 좋음.
 - ▷ 희석액으로 먼저 용해 후 0.9% 염화나트륨 주사용액 250ml에 희석해야 함.

● 약리기전

Temsirolimus는 mTOR(mammalian Target of Rapamycin)의 길항제임.

Temsirolimus는 세포내 단백질(FKBP-12)에 결합하여 복합체를 형성하고 이 복합체는 세포분열을 조절하는 mTOR 활성을 저해함.

mTOR 활성 저해는 종양세포를 G1 단계에서 정지시키며, mTOR가 저해되면 PI3 kinase/AKT 경로에서 mTOR 하위단계에 있는 p70S6k와 S6 리보솜 단백을 인산화시키는 것이 차단됨.

신세포암 세포주를 이용한 실험에서 Temsirolimus는 mTOR 활성을 저해하여 저산소 유발 인자(HIF-1, HIF-2)와 혈관 내피 성장인자(VEGF)의 발현을 감소시킴.

2. 비교 대상 약물

전이성 신세포암에 사용되고 있는 약물에는 면역요법제로 Interferon-Alpha, Interleukin-2, 표적요법제로 Sunitinib(수텐트), Sorafenib(넥사바)가 있음.

이중에서 전이성 신세포암에 널리 사용되면서 Temsirolimus 와 대상 환자가 겹치는 비교 대안 약물로는 Interferon-Alpha 가 있음.

<표> 비교대상 약물

	Temsirolimus	Interferon-Alpha
상품명	토리셀	휴미론 알파
시장점유율	—	3.38%
적응증	전이성 RCC	B 형간염, 신세포암 등
작용기전	mTOR 저해제	면역증강, 바이러스억제
용법	25 mg IV/week	3~18MU 를 주 3 회 SC

- 본 연구를 위하여 현재까지 검색한 바에 따르면, Temsirolimus 와 Interferon-Alpha 를 직접비교한 Hudes 등의 연구(2007)와 Sunitinib 와 Interferon-Alpha 를 직접비교한 Motzer 등의 연구(2007)는 본질적으로 그 연구대상이 되는 환자군부터 상이하였음.
- Hudes 등의 연구에서는 시험에 참여한 모든 환자가 일상적인 업무 및 근무를 수행할 수 없을 만큼 건강이 악화된 상태(poor health)였고, 이들은 Sunitinib 을 이용하는 약물치료 혹은 기타 대부분의 신세포암에 대한 임상시험의 대상환자가 될 자격이 되지 못하였음. 이에 비하면 Motzer 등의 연구는 환자의 대부분이 양호한 상태(favorable or intermediate risk characteristics)였고, 신장 이외의 장기에까지 clear cell carcinoma 가

전파된 모든 환자에게 공개된 시험이었고, 또한 전체의 대략 10% 정도만이 poor health 수준이었음.

- 2006 년도 ASCO(American Society of Clinical Oncology)에서 이들 두 임상시험에 대한 결과가 발표되었을 때, “과연 Temsirolimus 와 Sunitinib 에 대하여 임상시험을 통하여 직접적인 비교분석이 가능하겠는가”가 가장 큰 관심사였는데, 두 약물의 대상 환자군이 서로 다른 상황에서 오로지 연구목적을 위한 인위적 환자구성을 통하여 임상시험을 실시한다는 것은 윤리적인 부분에서 결코 자유로울 수 없다는 사실 때문에 결국은 불가능한 것으로 이해할 수 있었음. 다만, ASCO 에서는 다음과 같은 새로운 치료패턴에 대한 표준화 방안을 논의하는 것으로 합의함.

- favorable or intermediate outlook 을 보이는 환자의 1 차 약물치료에는 Sunitinib 을 투여하고,
 - poor outlook 의 환자들의 1 차 약물치료에는 Temsirolimus 를 투여함.
 - 이전에 biological therapy 를 받은 환자들을 대상으로 하는 2 차 약물치료에는 Sorafenib 을 투여함.
- 그리고 이들 약물은 동일한 환자군에 대하여 비교대상 약물, 즉 경쟁약물의 관계로 설정하기는 어렵기 때문에, 향후 이들 약물의 병용투여가 기존의 전이성 신세포암의 약물치료 패턴보다 좋은 임상결과를 나타내는가에 대한 연구로 진전되어야 한다는 데에 의견을 같이 한 것으로 나타났음.

- 이러한 이유에 따라서, 본 연구에서는 Temsirolimus 와 Sunitinib 을 직접비교한 선행연구가 전무하고 실제 임상에서도 이들 두 약물을 같은 환자군에 사용하지 않는다는 사실에 근거하여, Sunitinib 을 제외하고 Temsirolimus 와 Interferon-Alpha 를 직접비교하는 방법을 택하였음.

3. 분석방법

- 분석관점: 사회적 관점
- 분석기법: 비용-효과분석(Cost-Effectiveness Analysis)
- 모형구축: 질병(aRCC)의 특성상, 시간에 따라 건강상태가 변하고, 전이확률이 변하며, 이벤트가 반복되므로, 단순한 결정수형으로는 한계가 있어 마코프(Markov Process)모형을 사용함. 마코프 모형에서 환자들은 시간의 흐름에 따른 일정한 전이확률을 가지고 다른 건강상태로 이동하고, 각 주기마다 소모되는 비용과 누리는 삶의 질이 누적되는데, 이 누적결과로 약물치료의 대안별 비용과 효과를 연구하고자 함.
- 모형의 주기: 모형에서 건강상태별 이동이 나타나는 주기는 1개월로 잡았음. 이는 임상시험에서의 정기검사와 약물처방의 주기와 동일함. 모형의 길이는

36개월 즉, 3년간이며 이를 바탕으로 시뮬레이션을 실시함. 36개월은 신세포암 환자의 거의 대부분이 사망할 것으로 기대되는 시점임. 또한 3년간의 분석을 기본으로 하고 1년간의 시뮬레이션과 2년간의 시뮬레이션 결과는 민감도분석을 실시함.

4. 비용

- 비용항목: 1차 약물치료의 약물 및 투약비용, 진단 및 검사비용, 질환의 진행시 2차 약물치료에 대한 약물 및 투약비용/ 고통경감치료비용, 부작용 치료비용 등

5. 분석결과

■ 약물별 총비용 및 치료효과

치료비용 구분	Temsirolimus (A)	Interferon- α (B)	차이 (A)-(B)
1차 치료시 약물비용 (1st-line drug cost)	25,480,057	3,263,936	22,216,122
1차 치료시 약물투약비용 (1st-line administration cost)	207,928	197,830	10,099
진찰 및 검사비용 (Medical follow-up cost)	2,387,782	1,814,090	573,692
질환의 진행이후: 2차 약물치료 및 고통 경감 치료비용 (Post-progression: 2nd-line + BSC)	2,890,029	2,310,357	579,672
사망 (Death)	—	—	—
부작용 치료비용 (Toxicities or Adverse Events)	49,264	50,379	- 1,115
총비용 (Total Costs)	31,015,061	7,636,591	23,378,470

연구의 결과값 (36 개월 분석, 5%의 할인율 적용)	Temsirolimus (A)	Interferon- α (B)	차이 (A)-(B)
평균 progression-free life years			
개월수(할인하지 않을 경우)	7.25	5.04	2.21
개월수(할인한 경우)	7.19	5.03	2.17
연수(할인한 경우)	0.60	0.42	0.18
평균 LYs (life years)			
개월수(할인하지 않을 경우)	12.36	9.81	2.55
개월수(할인한 경우)	12.15	9.66	2.49
연수(할인한 경우)	1.01	0.81	0.21
평균 질보정연한(QALYs)			
개월수(할인하지 않을 경우)	6.12	4.50	1.62
개월수(할인한 경우)	6.02	4.43	1.59
연수(할인한 경우)	0.50	0.37	0.13

■ 점증적 비용-효과비

	Temsirolimus alone	Interferon- α alone	Incremental
Total Costs	KRW 31,015,061	KRW 7,636,591	KRW 23,378,470
Total LYs	1.01	0.81	0.207
Total QALYs	0.50	0.37	0.132
		Cost per LY	KRW 112,889,659
		Cost per QALY	KRW 176,626,717

6. 불확실성을 고려한 결과범위

- 민감도분석: 분석기간을 36 개월에서 12 개월 혹은 24 개월로 조정하여 민감도분석을 실시함. 아울러 5%의 할인율을 적용하여 얻은 ICER 를 기본값으로 하고, 할인율이 없는 경우, 3%의 할인율, 7.5%의 할인율을 적용하는 경우 등을 나누어 각각의 ICER 값을 계산함.
- 민감도 분석의 결과, LY 를 기준으로 하면 ICER 값은 110,957,419 원~172,170,957 원 사이에, QALY 를 기준으로 하면 ICER 값은 174,396,646 원~236,671,667 원 사이에 분포하는 것으로 나타났음. 민감도분석에서 가장 ICER 값의 변화에 큰 영향을 미치는 변수는 다른 아닌 분석 기간인 것으로 드러났는데, 이는 신세포암의 치료에서는

환자들의 치료시작 1~2 년 내에 대부분의 비용이 소모되기 때문인 것으로 이해할 수 있음.

7. 도입 후 3~5 년간의 건강보험 재정영향 분석결과

■ 재정영향평가의 결과

년도	예상사용량 (단위; 25mg/Vial)	연간 추정 보험급여비 (원)	재정 증감액수 (원)
2009	30	28,671,060	16,318,890
2010	576	550,484,352	78,330,672
2011	1,560	1,490,895,120	212,145,570
2012	3,408	3,257,032,416	463,456,476
2013	5,472	5,229,601,344	744,141,384

8. 결과요약

- 1) 신세포암의 치료에서 Temsirolimus와 Interferon-Alpha를 비교하여 이들 약물을 이용한 비용-효과 분석을 실시한 결과, Temsirolimus 25mg의 가격을 955,702원으로 책정하였을 경우, Interferon-Alpha와 비교하였을 때 총 의료비용(1차 약물치료 시의 약물비용, 투약비용, 진찰 및 검사비용, 질환 진행이후의 2차 약물치료 및 고통경감치료비용, 부작용치료 비용 등)은 31,015,061원(36개월 분석기간, 5% 할인율 적용)으로 Interferon-Alpha를 이용하였을 경우의 총 의료비용 7,636,591원보다 많은 것으로 추계됨.
- 2) Temsirolimus를 통한 신세포암 치료의 결과값은 LY(Life Year)로 보았을 때 1.01, QALY로 보았을 때 0.50으로, Interferon-Alpha에 해당하는 각각의 결과값 0.81과 0.37보다는 효과면에서 우수한 것으로 나타남. 이러한 비용

및 효과를 바탕으로 계산한 점증적 비용-효과비(ICERs)는 LY를 기준으로 할 때 112,889,659원, QALY를 기준으로 할 때 176,626,717원으로 나타남.

- 3) 비용-효과분석의 결과에 영향을 미칠만한 요소들로서 분석기간, 적용하는 할인율 등을 변화시켜 민감도분석을 실시하였음. 36개월의 분석기간을 기본값으로 하고, 12개월 및 24개월로 변화시키면서 각 약물의 효과값 및 비용등을 추계하였음. 또한 5%의 할인율을 기본값으로 하고, 할인율이 없는 경우, 3%의 할인율, 그리고 7.5%의 할인율을 적용하여 약물의 효과값 및 비용을 추계하였음. LY를 기준으로 하면 ICER값은 110,957,419원 ~ 172,170,957원 사이에서 결정되고, QALY를 기준으로 하면 ICER값은 174,396,646원~236,671,667원 사이에 분포하는 것으로 나타남.
- 4) 민감도분석에서 가장 ICER값의 변화에 큰 영향을 미치는 변수는 다름 아님

분석 기간인 것으로 드러났음. 이는 신세포암의 치료에서는 환자들의 치료시작 1~2년 내에 대부분의 비용이 소모되기 때문인 것으로 이해할 수 있음.

9. 연구의 제한점

- 1) 비교대상약물들의 임상적 성과나 치료후의 생존확률 등에 대하여 국내의 자료를 확보하는 것이 거의 불가능하였다는 점이며, 이에 따라 대부분 외국에서 수행한 임상문헌의 추출값들을 사용할 수밖에 없었다는 점임.
- 2) 본 연구에서는 Temsirolimus와 Interferon-Alpha를 직접 비교하는 경제성 평가를 실시하였으나, 환자군의 상이함 때문에 현재 우리나라의 신세포암의 약물치료에 가장 널리 사용되는 Sunitinib(Sutent)와의 직접적인 비교를 할 수 없었던 점 또한 본 연구의 한계로 지적할 수 있음. 다만, 이는 위에서 언급한 2006년도 American Society of Clinical Oncology(ASCO)에서도 제기된 문제인 만큼, 본 연구만이 가지는 제한점은 아닐 수도 있겠으나, Temsirolimus와 Interferon-Alpha의 직접비교문헌도 1건 밖에 존재하고

있지 않았고, Interferon-Alpha와 Sunitinib을 비교분석한 문헌도 1건 밖에 존재하지 않는 상황에서 Temsirolimus의 임상적 유용성 및 경제성을 평가한다는 상황 자체가 한계를 지을 수밖에 없는 사실임. 이에 대하여서는 빠른 시일 내에 Sunitinib과 Temsirolimus, Sorafenib, Interferon-Alpha의 치료 가이드라인이 결정 내지 개선되어야 할 것이며, 나아가 임상적인 차원에서 기존의 약물 및 Temsirolimus의 combination이 단일투약을 통한 치료법보다 개선되는 사항이 있는가에 대한 연구가 선행되어야 할 과제로 제시할 수 있을 것임.