약제 급여 평가 위원회 평가 결과

Dasatinib 70mg, 50mg, 20mg
(스프라이셀 70mg, 50mg, 20mg/ 한국비엠에스제약)

☐ **제형, 성분·함량 :**
- 필름코팅정 1정 중 dasatinib 70mg / 50mg / 20mg

☐ **효능 효과 :**
1. 이매티닙을 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기, 가속기, 또는 골수성이나 림프구성 모구성발증기의 만성골수성백혈병 성인환자의 치료.
2. 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 성인환자의 치료.

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의 일**
2007년 제6차 약제급여평가위원회 : 2007년 7월 20일
- 1차 혈액암 등 관련 전문가 회의 심의일 : 2007년 6월 15일
  암질환심의위원회 심의일 : 2007년 6월 20일

※ 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

○ 급여기준

≪CML≫

항암화학요법	투여대상	투여단계
dasatinib	imatinib mesylate(품명 : 글리벡)를 포함한 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 경우[1]로 다음 중 1가지에 해당되는 만성골수성백혈병(만18세 이상 환자) - 만성기(chronic phase) 또는 가속기(accelated phase) - 골수성 또는 림프구성 모구성 발증기 (myeloid or lymphoid blast phase)	1차 이상

주 1. imatinib(400mg) 투여 후 반응평가 결과에 따라 다음과 같이 사용을 권장함 (NCCN, 2007)

1) 반응을 보이지 않은 경우

- imatinib에 저항성 또는 불내성이 있는 경우로 dasatinib 투여가능

2) 반응을 보인 경우

- imatinib(400mg)을 계속 투여하다가 저항성 또는 불내성이 있는 경우 imatinib을 600~800mg 증량 투여 또는 dasatinib 투여가능

≪ALL≫

항암화학요법	투여대상	투여단계
dasatinib	imatinib mesylate (품명: 글리벡)을 포함한 선행요법[1]에 저항성 또는 불내성을 보이는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프모구 백혈병(만18세 이상 환자)	1차이상

주 1. imatinib mesylate (품명: 글리벡)을 포함한 단독요법 혹은 병용요법을 의미

나. 평가 내용

가) 만성골수성백혈병

○ 진료상 반드시 필요한 약제 여부

- 신청품은 “이매티닙 저항성 또는 불내성을 보이는 모든 병기의 만성골수성백혈병 성인 환자”의 치료에 허가받은 약제로 현재 동일한 적응증에 허가받은 별도 약제는 없으나 이매티닙의 허가사항, 관련 가이드라인(NCCN)[1], 비교임상논문[2] 참조할 때 이매티닙 고용량(600~800mg) 투여가 신청품을 일부 대체할 수 있을 것으로 보임.
- 그러나 골수이식을 할 수 없는 환자로서 이매티닙 고용량(600~800mg) 투여후에도

저항성 보이거나 이매티닙에 불내성을 보이는 환자에게는 신청품을 대체할 만한 약제가 없으므로 이런 경우에는 신청품이 진료상 반드시 필요한 약제임.

○ 임상적 유용성 평가

- 이매티닙에 저항성인 만성기 CML환자에게 신청품과 이매티닙 고용량투여(800mg)를 비교한 2상 임상시험[2]의 median 15개월 follow-up 결과, 주요세포유전학적반응율이 신청품군에서 더 높았고(52% vs 33%) 무진행생존율도 신청품군이 이매티닙군에 비해 유리한 결과를 보여 위험도(hazard ratio)가 0.14이였음.(95%Cl, 0.05-0.40; p<0.0001)

- 만성골수성백혈병 가이드라인(NCCN)[1]에서 이매티닙 투여후 반응평가에서 적절한 반응을 보이지 않거나 재발한 경우 신청품을 투여하도록 권고하고 있고(category 2A) 관련 학회(대한암학회, 대한혈액학회) 및 혈액암 등 관련전문가회의에서도 급여가 필요하다는 의견이었음.

○ 비용효과성 평가

■ 투약 비용 비교

- 권고용량에서 신청품의 연간 투약비용을 계산하면 [redacted] 800mg/day 투여하는 경우[redacted]보다는 저렴함.
- 신청품의 허가 사항에 따르면 권고용량에서 반응을 보이지 않는 경우 증량이 허용되는데 이 경우에는 연간 투약비용이 [redacted] 글리벡 800mg/day 투여시보다 고가이나 외국의 실제 처방자료를 참고시 매우 낮은 비중을 차지함.

○ 재정에 미치는 영향

- 학회[3] 및 청구현황[4),5)]으로 추정한 투여환자 [redacted]이 신청품 등재이전 이매티닙 고용량(600mg:800mg=9:1[6)])을 투여받다가 등재이후 신청품으로 대체하여 동일 기간 투여받는다고 가정시 [redacted] 절감되는 것으로 추정됨.

- 그러나 비교임상시험의 투여기간 차이를 고려할 때 실제로는 신청품 투여로 투여지속 기간이 연장되어 그 기간만큼 투약비용이 증가할 것으로 예상되므로 [redacted] 추가비용이 발생할 수 있음.
- 단기간의 임상자료에서는 증량에 대한 처방사례가 미비하여 재정영향에 고려하지 않았으나 추후 증량하여 사용하는 경우가 증가하면 재정 부담이 증가할 수 있음.

○ 기타사항

- 신청품은 미국, 영국, 독일(Rote liste에는 수재되지 않음)에서 허가되어 있으며, 신청품 70mg, 50mg, 20mg의 제약사 요구가는 약가재평가시 상한금액의 상한가인 외국약가 조정평균가보다 더 고가에 해당함.

나) 급성림프구성백혈병

○ 진료상 반드시 필요한 약제 여부

- 신청품은 “선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성백혈병 성인 환자”의 치료에 허가받았고 이때 선행요법은 신청품의 2상임상논문을 참조할 때 이매티닙을 포함하는 요법으로 볼 수 있으나,
- 현재까지 관련 교과서 및 가이드라인에 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 환자에 대한 표준 치료법이 없으며 허가사항 및 건강보험심사평가원 항암제 공고에 의거 급성림프구성백혈병에는 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성 평가

- 이매티닙 저항성 또는 불내성인 필라델피아 염색체 양성 ALL에 대한 단일군 2상임상시험[7] 결과, 신청품은 42%환자에서 주요혈액학적 반응이 나타났음.

○ 비용효과성 평가

- 권고용량에서 신청품의 약 3개월간 투약비용을 계산하면 [redacted] 글리벡필름코팅정 800mg/day 투여하는 경우[redacted]보다는 저렴함.
- 신청품의 허가 사항에 따르면 권고용량에서 반응을 보이지 않는 경우 증량이 허용되는데 이 경우에는 연간 투약비용이 [redacted] 글리벡 800mg/day 투여시보다 고가이나 외국의 실제 처방자료를 참고시 매우 낮은 비중을 차지함.

○ 재정에 미치는 영향

- 학회[3] 및 청구현황[8),9)]으로 추정한 투여환자 [redacted]이 신청품 등재이전에는 이매티닙 800mg으로 증량하여 투여하다 등재이후 신청품으로 대체하여 동일 기간 투여한다고 가정하면 [redacted] 비용이 절감되는 것으로 추정됨.
- 그러나 신청품 투여로 투여지속 기간이 연장되면 그 기간만큼 투약비용이 증가할 것으로 예상되고 단기간의 임상자료에서는 증량에 대한 처방사례가 미비하여 재정영향에 고려하지 않았으나 추후 증량하여 사용하는 경우가 증가하면 재정부담이 증가할 수 있음.

○ 기타사항

- 신청품은 미국, 영국, 독일(Rote liste에는 수재되지 않음)에서 허가되어 있으며, 신청품 70mg, 50mg, 20mg의 제약사 요구가는 약가재평가시 상한금액의 상한가인 외국약가 조정평균가보다 더 고가에 해당함.

Reference

1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Myelogenous Leukemia, v.2 2007
2) Kantarjian H. et al, Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase-II trial, Blood 15 June 2007 Vol 109, Number12
3) 대한암학회 (대암학 2007-40, '07.5.11)
4) [redacted]
5) Brian J et al, Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia, N Engl J Med 2006;355:2408-17
6) 박재갑외 3인 편저, 종양학, 일조각, 2003.
7) Oliver Ottmann MD et al, Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with resisitance or intolerance to imatinib: interim results of a Phase Ⅱ study, Blood prepublished online, 2007 May 11
8) [redacted]
9) Lee et al. Blood, 2005 Vol 105(9)3449-3457