의료평가
Health Insurance
Review & Assessment Service

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

trabectedin 0.25mg, 1.0mg
(욘델리스주사, 한국얀센)

☐ **제형, 성분·함량 :**
- 1 바이알 중 트라벡테딘 0.25mg, 1.0mg (trabectedin)

☐ **효능 효과 :**
- 안트라사이클린 및 이포스파마이드 치료요법에 실패했거나, 이들 약제 투여가 부적합한, 진행된 연조직 육종

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의 일**

2010년 제1차 약제급여평가위원회 : 2010년 1월 21일
2010년 제3차 약제급여평가위원회 : 2010년 3월 25일(재심의)

- 암질환심의위원회 심의일 : 2010년 3월 3일

※ 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

☐ **1차 심의결과(2010년 제1차 약제급여평가위원회)**

○ 재심의

- 신청품은 “안트라사이클린 및 이포스파마이드 치료요법에 실패했거나, 이들 약제 투여가 부적합한, 진행된 연조직 육종”에 허가된 약제로, 제약사가 제출한 세부분석자료에 대하여 추가검토 후 재심의하기로 함.

☐ **최종결과(2009년 제11차 약제급여평가위원회)**

○ 비급여

- 신청품은 “안트라사이클린 및 이포스파마이드 치료요법에 실패했거나, 이들 약제 투여가 부적합한, 진행된 연조직 육종”에 허가받은 약제로, 대체가능약제에 비해 임상적 유용성 개선이 불분명하나 투약비용이 고가로 비용효과적이지 않으며, 외국 조정평균가보다 고가이므로 비급여함.
- 제약사가 신청한 급여기준안인 [redacted]은 임상적 유용성 및 경제성이 불분명함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “안트라사이클린 및 이포스파마이드 치료요법에 실패했거나, 이들 약제 투여가 부적합한, 진행된 연조직 육종”에 허가받은 약제로 급여목록의 동일적응증에 허가받은 약제는 없으나 급여 기준(건강보험심사평가원 공고) 또는 허가, 임상진료지침, 사전신청요법(신청기관인정요법) 등에 의할 때, gemcitabine+docetaxel 등의 항암화학요법이 있으므로, 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 교과서에서 연조직육종에서 중요한 시험약으로 소개되고, 가이드라인에서는 2차 치료제의 하나로 제시되고 있거나 추천약제에 포함되고 있지 않음.[1)2)3)]
- 신청품은 기존 치료제와의 직접비교 임상시험자료가 없음.
- 전이성 또는 절제 불가능한 liposarcoma, leimyosarcoma 환자로 이전에 anthracycline과 ifosfamide를 사용한 표준요법에 실패한 환자(평가가능환자 260명)를 대상으로 매 3주마

다 신청품 1.5mg/m2(24-h continuous infusion) 투여와 4주 주기로 3주동안 매주 0.58mg/m2(3-h infusion) 투여를 비교하는 개방, 다기관, 무작위 phase II 연구에서[4]

- 1차 평가변수 median TTP는 q3wk 24-h군이(허가상 용법용량) qwk 3-h군에 비해 유의하게 길었음(3.7개월 vs. 2.3개월; HR=0.734, 95%CI, 0.554~0.974; p=0.0302).
- median PFS는 q3wk 24-h군에서 유의하게 길었으며(3.3개월 vs. 2.3개월; p=0.0418), median OS는 q3wk 24-h군에서 긴 양상을 보임(13.9개월 vs. 11.8개월; p=0.1920). response rate(by RECIST)는 q3wk 24-h군 5.6%, qwk 3-h군 1.6%임.
- 독성은 주로 grade 3~4의 neutropenia(47%), thrombocytopenia(12%)로 5~7일 이내에 회복하였으며, 일시적 transaminase의 상승(47%)이 발생.

- 1차 이상 이전에 항암화학치료 받은 적이 있는 전이성 또는 절제 불가능한 국소 재발성 연조직 육종 환자(평가가능환자 99명)를 대상으로 매 3주마다 신청품 1.5 mg/m2을 투여한 다기관, 단일군 phase II 시험에서[5].
  - 치료에 대한 반응은 8 부분반응(PR; 8%), 45 불변(no change)이었으며 TTP 중앙값(median duration of the time to progression)은 105일, 6개월 무진행생존은 29% 이었음.
  - 독성은 주로 가역적인 grade 3~4의 무증후성의 transaminases 상승이 40%의 환자에서, grade 3~4의 neutropenia가 52%의 환자에서 관찰됨.
- 이전에 치료 받은 적이 있는 진행성 또는 전이성 연조직 육종 환자 54명에 대하여 신청품 1,500㎍/m2을 매 3주마다 투여 [(24-hour intravenous infusion)]한 Phase II 시험에서 전반적 반응률은 3.7%(2명에서 부분반응)임. 무진행생존 중앙값은 1.9 개월; 6개월에서 환자 24%가 무진행생존했음.[6]
- 이전에 치료 받은 적이 있는 전이성 또는 재발성(이전 chemotherapy 에도 불구하고 진행한) 연조직 육종 환자 36명에 대하여 신청품을 1,500㎍/m2을 매 3주마다 투여한 Phase II 및 약동학 연구에서 전반적 반응률은 8%(완전반응 1, 부분반응 2)였음. 1년 TTP은 9% 였으며 1년 전반적 생존률은 53%였음. TTP 중앙값은 1.7개월 이었음[7].

○ 비용 효과성

- 교과서, 가이드라인, 학회의견 등에 2차 요법으로 제시되고 사전신청요법(허가초과)으로 2차 이상에서 인정되고 있는 gemcitabine+docetaxel 요법을 대체가능약제로 선정함.
- 신청품은 대체가능약제 대비 임상적유용성 개선이 불분명하나, 신청품의 1주기 투약비용은 [redacted]원[8]으로 대체가능약제인 gemcitabine+docetaxel 요법의 1주기 투약비용인 약 [redacted]원[9] 대비 고가로, 비용효과성이 불분명함.
  - 신청품은 반응률 약 5.6%, TTP 3.7개월 등이었고[10], 대체가능약제(gemcitabine+docetaxel)는 gemcitabine과 비교임상논문에서 반응률 약 17%(CR 3%, PR 14%), PFS 6.2개월 등임.[11]

▪ 대체가능약제인 gemcitabine+docetaxel 요법은 사전신청요법(허가초과)으로 표준 용법·용량이 공고되지 않고, 신청기관별 용법·용량이 상이한 점[12] 등을 고려시 대체가능약제의 가중평균가 산출이 곤란함.[13]

- 신청품은 tumor size를 줄이기보다 tumor stabilizing의 효과를 기대하기에는 그 소요비용이 타 약제에 비해 고가로 비급여가 적정함.[14]

○ 재정 영향[15]

- 2차 약제로 사용시 제약사제시 예상환자수[16]를 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은[17] 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, gemcitabine+docetaxel 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원으로 증가될 것으로 예상됨.[18]

▪ 다만, 신청품은 전처치 등을 하도록 되어 있으므로 이와 관련하여 재정이 증가할 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 독일, 영국, 이태리에 등재되어 있음.

- 신청품의 신청가는 제외국 조정평균가보다 고가임.[19]

Reference

1) Cancer 8th ed.
2) EMSO(2009)
3) NCCN 가이드라인(V2. 2009)
4) George D. Demetri et al., Efficacy and Safety of Trabectedin in Patients with Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Prior Anthracyclines and Ifosfamide : Results of a Randomized Phase II Study of Two Different Schedule. Journal of Clinical Oncology. 2009 DOI:10.1200/JCO.2008.21.0088
5) A. Le Cesne et al. Phase II Study of ET-743 in Advanced Soft Tissue Sarcomas: A European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Trial. J Clin Oncol.2005 Jan 20;23(3): 576-84
6) A. Yovine et al, Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. J Clin Oncol. 2004 Mar 1;22(5):890-9
7) Garcia-Carbonero et al, Phase II and Pharmacokinetic Study of Ecteinascidin 743 in Patients With Progressive Sarcomas of Soft Tissues Refractory to Chemotherapy. J Clin Oncol. 2004 Apr 15;22(8):1480-90
8) 체표면적 1.7(m^2), 투여용량은 투여 주기 동안 동일하게 권장용량(1.5 mg/m^2)을 사용할 것을 적용. 전처치비용(예: 덱사메타손 20mg=[redacted]원)이 추가될 수 있음.
9) 문헌 및 사전신청요법의 용법·용량 등에 2008년 성분별 가중평균가 적용.

- Maki, et al. Randomized Phase II Study of Gemcitabine and Docetaxel Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcomas, J Clin Oncol. 2007;25:2755-2763
- 암질환심의위원회에서 승인된 gemcitabine+docetaxel 사전신청요법: [redacted]
- 전치료비용(예: docetaxel 사용시 경구용 덱사메타손 16mg/일, 3일=[redacted]원)이 추가될 수 있음.

10)George D. Demetri et al., Efficacy and Safety of Trabectedin in Patients with Advanced or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Prior Anthracyclines and Ifosfamide : Results of a Randomized Phase II Study of Two Different Schedule. Journal of Clinical Oncology. 2009 DOI:10.1200/JCO.2008.21.0088

11)Maki, et al. Randomized Phase II Study of Gemcitabine and Docetaxel Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcomas, J Clin Oncol. 2007;25:2755-2763

12)항암화학요법의 투여기준 개정 제2009-7호

: 사전신청 요법은 식약청에서 지정하는 임상시험 실시기관으로서 암관련 전문의가 참여하는 다학제적 위원회를 구성하여 협의한 경우 신청할 수 있으며, 암질환심의위원회에서 인정요법으로 결정된 후 위원회가 인정하는 기관에서 인정하는 범위 안에서 사용할 수 있음.

13)신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준

3.3. 대체약제의 가중평균가 산출이 불가한 경우

○ 대체약제가 없는 경우

※ 단, 진료상 필수약제의 경우, 대체약제 가중평균가 산출 없이도 급여 평가할 수 있음

○ 대체약제 가중평균가 산출이 어렵고, 대체약제 소요비용의 산술평균(또는 중앙값)도 부적절하다고 판단되는 경우

- 급여기준 등으로 해당 상병코드가 불분명하거나 환자군별 용법·용량 구분이 어려운 경우, 행위 관련 약제가 포함되어 비용 산출이 명확하지 않은 경우 등.

14) 2010년 2차(제45차) 암질환심의위원회(2010.3.3)

15)동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

16)2009년 제4차 급여평가위원회 평가시 제출된 예상환자수

17)투여주기 6주기 적용시 절대재정소요금액 = 제약사제시 대상환자수 x 6 cycle x ((0.25mg 신청가 x 2vial) + (1mg 신청가 x 2vial))

18)재정증감액 = 도입후 재정소요금액 - 도입전 재정소요금액

19)접수전월 평균환율(최종고시 매매기준율) 적용,

신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준

1.4.2. 외국조정평균가

○ 외국조정평균가는 현재 보험급여 약제의 상한금약 조정기준(신의료기술등의결정및조정기준 제9조제4항 제3호 관련[별표3])으로 이용되고 있는 바, 평가시의 신청가격이 이보다 높지 않도록 외국조정평균가를 급여 여부의 평가기준으로 함