약제 요양급여의 적정성 평가 결과

vemurafenib mixture(as vemurafenib 240mg) 800mg

(젤보라프정240밀리그램, ㈜한국로슈)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 정 중 vemurafenib 240mg

☐ **효능 효과 :**

- $BRAF^{V600E}$ 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2015년 제10차 약제급여평가위원회 : 2015년 9월 3일

2015년 제12차 약제급여평가위원회 : 2015년 11월 5일[재평가]

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

가. 평가 결과

□ 기심의 결과 유지(비급여)

○ 신청품은 “$BRAF^{V600E}$ 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종”에 허가받은 약제로 비교 요법인 dacarbazine 단독요법과 비교 시 생존기간 연장 등의 임상적 개선이 인정되나, 대체약제 대비 소요비용이 고가임.

○ 다만, 신청품은 치료적 위치가 동등한 제품(치료법)이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 경구 표적 항암제로, 대상 환자가 소수로 근거생산이 곤란한 점 및 제외국 3개국 이상에 등재되어 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당하나, 신청약가가 제외국 조정최저가 보다 고가이므로 비급여함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “$BRAF^{V600E}$ 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종”에 허가받은 약제로, 현재 ‘악성 흑색종’에 허가 받은 dacarbazine 등이 등재되어 있는 점 등을 고려 시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신신청품은 BRAF[1] $V600E^{2)}$ 돌연변이에 높은 선택성을 가지는 ATP[3] 경쟁적 저해제로서 암세포의 cell cycle arrest 및 세포 괴사를 유도[4]하는 경구제임.

- 신청품은 교과서 및 가이드라인에서 $BRAF^{V600E}$ 돌연변이에 높은 선택성을 가져 $BRAF^{V600E}$ 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자에게 표적 치료제로서 권고되고 있음[5)6)7)8)].

- 전이성 흑색종은 일반적으로 완치가 불가능하고 치료 목표는 대개 고식적 치료임. 가이드라인[9)]에 의하면 치료제 선택은 BRAF mutation 여부, 질병의 진행 속도, 종양 관련 합병증 유무 등을 고려하여 이루어짐. 신청품은 BRAF mutation 환자에 대한 표적 항암 치료제로 교과서[10)] 및 가이드라인[11)12)]에 언급되어 있음[13)].

  ▪ 신청품은 BRAF V600E 돌연변이 환자에게 치료 개시 후 수일-수주 후에 반응을

보이며, 반응률은 40-50% 정도임. 또한 중간 반응 기간(median duration of response)은 5-6개월 정도임[14].

- 과거에 치료 경험이 없는 BRAF V600E 돌연변이를 갖는 수술이 불가능한 stage IIIC 또는 IV 흑색종 환자(n=675)를 대상으로 12개월간의 다기관, 무작위 3상 임상시험을 수행한 결과[15], 전반적 생존률(overall survival) 및 무진행 생존률(progression free survival)은 신청품 투여군에서 dacarbazine 투여군 대비 유의하게 개선되었음(HR 0.37[0.26-0.55], p<0.001-OS, HR 0.26[0.20-0.33], p<0.001-PFS).

  - 동 임상시험의 extended follow-up연구[16]에서 전반적 생존 기간 중앙값(median overall survival)은 신청품군 13.6개월(95%CI 12.0-15.2), dacarbazine군 9.7개월(95%CI 7.9-12.8)로 신청품군에서 유의하게 개선되었으며(HR 0·70[95%CI 0·57-0·87]; p=0·0008), 무진행 생존 기간 중앙값(median progression free survival)의 경우 신청품 6.9개월(95%CI 6·1-7·0), dacarbazine 투여군 1.6개월(95%CI 1·6-2·1)로 신청품군에서 유의하게 개선되었음(HR 0.38 , 95%CI 0·32-0·46; p<0·0001).

- 과거에 치료 경험이 있는 BRAF V600E 돌연변이를 갖는 전이성(stage IV) 흑색종 환자(n=132)를 대상으로 20개월간의 다기관, 2상 임상시험을 수행한 결과[17], 전반적 반응률(confirmed overall response rate)은 53%(95% CI, 44-62), 반응 지속 기간 중앙값(median duration of response)은 6.7 months(95% CI, 5.6-8.6), 무진행 생존 기간 중앙값(median progression free survival)은 6.8 months(95% CI, 5.6-8.1), 전반적 생존 기간 중앙값(median overall survival)은 15.9 months(95% CI, 11.6-18.3)이었음.

- 신청품 투여로 인한 매우 흔한 이상 반응[18]은 피부 편평세포암[19], 기침, 위장관계 이상반응[20], 피부 및 피하조직 이상반응[21], 근골격계 및 결합조직 이상반응[22], GGT[23] 증가 등임[24].

○ 비용 효과성

- "$BRAF^{V600E}$ 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종"에 허가받은 약제는 없으며, 악성 흑색종에 허가 받은 약제와 「암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」 및 가이드라인[25]에서 언급되어 있는 악성 흑색종 치료 약제들(dacarbazine, vinblastine + cisplatin + dacarbazine, cisplatin + dacarbazine + carmustine(비급여) + tamoxifen 요법 등)을 대체약제로 선정함.

- 신청품의 1일 투약비용은 [redacted]원이고, 대체약제의 1일 투약비용은 [redacted]원[26]으로

대체약제 대비 고가임.

- 신청품은 비교약제인 dacarbazine 대비 생존기간 연장 개선이 인정되고 소요비용이 고가로 경제성평가 제출 대상에 해당하나, 치료적 위치가 동등한 제품(치료법)이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 경구용 표적 항암제로, 대상 환자가 소수로 근거생산이 곤란하고[27] 제외국 3개국 이상에 등재되어 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당함.
  - A7 조정가 중 최저가: [redacted]원/정

○ 재정 영향[28]

- 해당적응증의 대상 환자수[29]는 약 [redacted]명이고, 제약사 제출 예상사용량[30]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[31]은 1차년도 약[redacted]원, 3차년도 약[redacted]원임.
  - 신청품 대상 환자수 및 연간 투여일수 등에 따라 변동 가능함.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국, 일본에 등재되어있음.

Reference

1) MAP kinase pathway를 구성하는 경로로서, 변이가 일어날 경우 세포 분열과 관련한 유전자 전사 인자가 활성화 됨.
2) 점 돌연변이(T→A nucleotide change)에 의해 유발되는 아미노산의 대체(valine to glutamate amino acid substitution: V600E)를 의미함.
3) adenosine triphosphate
4) Inhibition of downstream ERK phosphorylation and celluar proliferation was detectable following vemurafenib treatment.
5) Cancer, principle and practice of oncology, 9th ed.(2014 updated), Chapter 119. Cutaneous Melanoma
6) Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th, Chapter 87. Cancer of the skin
7) NCCN clinical practice guidelines in oncology: Melanoma version 3. 2015
8) NCI: Melanoma Treatment (PDQ®), Last Modified: 07/14/2015
9) NCCN clinical practice guidelines in oncology: Melanoma version 3. 2015
10) Cancer, principle and practice of oncology, 9th ed.(2014 updated), Chapter 119. Cutaneous Melanoma
11) NCI: Melanoma Treatment (PDQ®), Last Modified: 07/14/2015
12) NCCN clinical practice guidelines in oncology: Melanoma version 3. 2015
13) 신청품은 dacarbazine 대비 전반적 생존율 및 무진행 생존률을 유의하게 개선시킴.
14) NCCN clinical practice guidelines in oncology: Melanoma version 3. 2015
15) Chapman PB et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med 2011;364:2507-16.
16) McArthur GA et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol. 2014 Mar;15(3):323-32.
17) Jeffrey A. et al. Survival in BRAF V600-Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. N. Engl. J. Med. 2012;366:707-14.
18) NCI-CTCAE v. 4.0 에 따라 보고된 이상반응
19) 피부편평세포암(cuSCC)이 매우 흔하게 보고되었으나, 대부분 국소절제로 치료되었음(신청품의 허가사항(사용상의 주의사항), 식품의약품안전처).
20) 설사, 구역, 구토, 변비
21) 광과민성 반응, 광선 각화증, 발진, 반점구진성 발진, 가려움증, 각화과다증, 홍반, 탈모, 피부건조, 일광화상
22) 관절통, 근육통, 팔다리 통증, 근골격 통증, 허리 통증
23) gamma-glutamyltransferase
24) 젤보라프정 240mg 품목허가증(사용상의 주의사항), 식품의약품 안전처
25) NCCN clinical practice guidelines in oncology: Melanoma version 3. 2015
26) 해당 regimen 중 비급여로 사용되는 약제의 비용은 투약비용 산출시 반영하지 않았음.
27) 제약사는 신청품의 대상환자가 소수로 근거생산이 곤란한 경우에 해당하므로「신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준」에 따라 위험분담제 중 총액제한형(Expenditure cap)을 신청함.

제약사에서 "환자수가 소수로 근거생산이 어려운 경우" 요건으로 경제성평가자료 제출 생략 약제로 약제결정 신청시, 위험분담 총액제한형을 이행할 조건으로 신청하고, 약제급여평가위원회에서는 대상 및 유형 해당 여부를 판단하는 것으로 함

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

29) [redacted]

30) 제약사 제출 예상사용량 (1차년도: [redacted]정, 2차년도: [redacted]정, 3차년도: [redacted]정)

31) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 × 신청약가 ([redacted]원/정)