약제 요양급여의 적정성 평가 결과

siltuximab 100mg, 400mg

(실반트주 100,400밀리그램, ㈜한국얀센)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 병중 siltuximab 100mg, 400mg

☐ **효능 효과 :**

- 인체면역결핍바이러스 (HIV) 음성 및 제8형 인체헤르페스바이러스 (HHV-8) 음성인 다발성 캐슬만병 환자의 치료.

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2017년 제11차 약제급여평가위원회 : 2017년 9월13일

- 식약처 허가일 : 2015년 12월 2일
- 결정신청일 : 2017년 2월 27일
- 암질환심의위원회 심의일 : 2017년 7월 12일

※ 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“인체면역결핍바이러스 (HIV) 음성 및 제8형 인체헤르페스바이러스 (HHV-8) 음성인 다발성 캐슬만병 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 무작위배정 임상시험, 관찰연구, 학회의견 등을 고려시 반응률, 반응기간, 이상반응 등에서 임상적 유용성 개선이 인정되나 이에 상응하는 비용효과성이 불분명함.

○ 다만, 신청품은 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되어 임상적 필요도가 인정되며, 대조군이 있는 2상 임상시험으로 3상 조건부 없이 식품의약품안전처의 허가를 받아 근거생산이 곤란한 경우에 해당하고, 제외국 3개국 이상에 등재되어 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당하므로 제외국 등재 가격을 고려시 급여의 적정성이 있음.

○ 또한, 신청품은 항암제에 포함되나, 생존기간 등을 고려시 장기간의 투약이 예상되므로 재정영향 등을 고려한 협상이 필요함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “인체면역결핍바이러스 (HIV) 음성 및 제8형 인체헤르페스바이러스 (HHV-8) 음성인 다발성 캐슬만병 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 생존기간의 상당한 연장 등 임상적으로 의미있는 개선 여부 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 다발성 캐슬만병 환자에게서 과잉 생산된 IL-6을 불활성화하여 증상을 완화시키는 단일클론항체임[1]. 과잉생산된 IL-6는 B림프구와 형질세포(plasma cell)의 성장을 촉진시켜 캐슬만병 환자의 림프절을 비대화 시키고 자가면역반응과 염증 반응을 일으키는데[2][3], 신청품은 이러한 IL-6의 작용을 차단하는 표적항암제임[4].

- 교과서상 다발성 캐슬만병에 표준화된 치료법은 없으나, 신청품의 연구 결과[5] 또는 IL-6 관련 치료[6]가 언급되어 있으며, 임상 가이드라인에서 증상 활성의(active disease) HIV음성, HHV-8음성 다발성 캐슬만병 환자에게 신청품이 사용되도록 추천되고 있음[7].

- 18세 이상으로, 림프절 생검을 통하여 다발성 캐슬만병을 확진받았으며, HIV 음성,

HHV-8 음성이고, 캐슬만병으로 인하여 grade 1 이상의[8] 증상이 있는 환자(n=79)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험 결과[9],

- 1차평가지표인 지속적인 종양과 증상반응(durable tumour and symptomatic response)[10]은 신청품군(n=53) 18명[34%, Complete Response(CR) 1명(2%), Partial Response(PR) 17명(32%)], 위약군(n=26)에서 0명[0%, CR 0명(0%), PR 0명(0%)]에서 나타나, 두 군간 반응률의 차이는 34.0%point(95%CI 11.1-54.8, p=0.0012)로 나타남. 종양과 증상 반응은 신청품군에서 383일(range 232~676)간 유지됨.
- 2차평가지표로서, 종양과 증상의 반응을 각각 관찰한 결과, 종양 반응(tumour response)은 신청품군에서 20명[38%, CR 2명(4%), PR 18명(34%)] 위약군에서 1명[4%, CR 0명(0%), PR 1명(4%)]에서 나타나 두 군간 종양 반응률의 차이는 33.9%p (95%CI 11.1-54.8, p=0.0022)로 나타남. 지속적인 증상 반응(durable symptomatic response)은 신청품군에서 30명(57%), 위약군에서 5명(19%)로, 두 군간 증상 반응률의 차이는 37.4%p(95%CI 14.9-58.2, p=0.0018)로 나타남.
- 치료실패까지의 기간은 신청품군에선 평가할 수 없었으며(95% CI 378-NE) 위약군은 134일(95%CI 85 to NE)로, 치료 실패의 Hazard Ratio(HR)는 0.418(95% CI 0.214-0.815, p=0.0084)로 나타남.

- 용량결정 1상 시험의 연장 시험인 단일군 2상 시험으로, 18세 이상의 HIV 음성, HHV-8 음성이고, 증상을 나타내는(active symptom) 다발성 캐슬만병 환자로, 1상 시험에서 grade 2 이상의 이상반응이 나타나지 않았으며 질병이 진행되지 않은 19명(CR 1명, PR 11명, SD 7명)의 환자를 대상으로 한 임상시험 결과[11],

- 등록한 19명 모두 질병 조절(disease control)이 유지되었으며, 8명의 환자는 CR이 지속되어 투여 주기를 6주로 연장하였음.
- 연장시험 기간을 합한 총 투약기간 중간값은 5.1년(range 3.4-7.2)이었으며 이중 14명(74%)의 환자는 4년 이상 투약을 지속함. 관찰기간동안 사망자는 없었음.

- 관련 학회에서는[12], 신청품은 국내에서 유일하게 해당 적응증에 대해 허가 받은 약제이며, 해당 적응증을 대상으로 유일하게 시행한 다국가, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험연구를 근거로, 효과 및 안전성에서 임상적 유용성이 기대되어 NCCN 가이드라인상 권고되는 약제라는 의견임. 약제 중단시 재발하여 악화되므로 지속적인 투여가 필요함.

○ 비용 효과성

- 신청품의 적응증에 허가받은 약제 및 표준 치료법은 없으나, 관련 급여기준(안)[13], 임상 진료 지침에서 권고하는 약제[14], 임상현실에서 사용하고 있는 약제[12] 등을 고려시 신청품의 적응증 환자에게 현행치료로서 CHOP, CVAD, CVP등[15] 비호지킨 림프종의 1군 항암제를 사용할 수

있음.

- 신청품의 연간 소요비용은 [redacted]원이며 대체약제의 연간 소요비용은[16] [redacted]원~[redacted]원임[17]

- 신청품과 대체약제의 직접비교 자료는 없으나, 무작위배정 임상시험[18], 관찰연구[11][19][20], 학회의견[12] 등을 고려시 반응률, 반응기간, 이상반응 등에서 임상적 유용성 개선이 인정되고, 대체약제 대비 소요비용이 고가임.

- 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제 해당 여부

  ▪ 신청품은 항암제로서 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고, 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되어 임상적 필요도가 있으며, 대조군이 있는 2상 임상시험으로 3상 조건부 없이 식품의약품안전처의 허가를 받아 근거생산이 곤란하고, 제외국 3개국 이상에 등재되어 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당함.

○ 재정 영향

- 해당 적응증의 대상 환자수는 약 [redacted]명으로 추정되며[21], 제약사 제출 예상사용량[22]을 기준으로 신청품 도입 후 절대재정 소요금액은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원[23]으로 예상됨

※ 신청품의 대상환자수 및 시장점유율 등에 따라 변동 가능함.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일, 이탈리아의 약가집에 수재되어 있음.

Reference

1) Cavis et al, Clinical development of siltuximab, Curr Oncol Rep(2015) 17;29
2) Rhee et al, Castleman Disease in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Assessment, and Therapy, Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 8, 2010
3) Fajgenbaum et al, HHV-8-negative, idiopathicc multicentric castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy, Blood(2014), volume123, number19.
4) Rhee et al, Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, Lancet Oncol 2014; 15: 966 - 74
5) Williams Hematology 9e, 2016
6) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e
7) NCCN guidelines. B-cell lymphomas, version3. 2017
8) National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (NCI-CTCAE 4.0) 기준
9) van Rhee F, Wong RS, Munshi N, Rossi JF, Ke XY, Fossa A, et al. Siltuximab for multicentric Castleman''s disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(9): 966-74
10) 최소 18주 이상 다음이 지속될 경우
CR: complete disappearance of all measurable and evaluable disease (eg, pleural effusion) and resolution of baseline symptoms attributed to MCD.
PR: a ≥ 50% decrease in sum of the product of the diameters (SPD) of index lesion(s), with at least stable disease (SD) in all other evaluable disease in the absence of treatment failure.
11) Frits van Rhee, et al. A phase 2, open-label, multicenter study of the long-term safety of siltuximab (an anti-interleukin-6 monoclonal antibody) in patients with multicentric Castleman disease, 2015, Oncotarget, Vol. 6, No. 30
12) 대한혈액학회([redacted]), 대한항암요법연구회([redacted]), 대한암학회([redacted]), 한국임상암학회([redacted])
13) 「암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 한 세부사항」에 따라 1군 항암제는 진료의사의 의학적 판단에 따라 사용될 수 있음
14) NCCN guidelines. B-cell lymphomas, version3. 2017
15) CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone
CVAD: cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone
CVP: cyclophosphamide, vincristine, prednisolone
16) 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준

1.1.1. 투약비용 비교를 위한 대체약제 선정기준
○ 해당 적응증에 현재 사용되고 있는 약제(치료법 포함)
○ 허가와 급여기준에서 동등한 치료범위에 포함되는 약제(항암제의 경우 공고요법 포함)중, 교과서, 임상 진료 지침, 임상연구논문 등에 제시되고 있는 약제 선정
- 대체약제가 없는 경우, 해당 적응증의 현행 치료법을 선정함.

17) CVP/CHOP 8주기 시행 기준.
18) van Rhee F, Wong RS, Munshi N, Rossi JF, Ke XY, Fossa A, et al. Siltuximab for multicentric Castleman''s disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(9): 966-74
19) Liu et al, Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review, The Lancet Haematology 3, no. 4 (2016): e163-e75.

20) Yu et al, Clinical and pathological characteristics of HIV-negative and HHV-8 - negative Castleman disease, Blood, 2017;129(12):1658-1668

21) [redacted]

구분	2018	2019	2020
예상환자수	[redacted]명	[redacted]명	[redacted]명

[redacted]

22) 제약사 제출 예상사용량

예상환자수에 1차년도 [redacted]%, 2차년도 [redacted]%, 3차년도 [redacted]%의 예상 점유율을 적용함.
대상환자수에 대한 근거자료원의 한계 등으로 인해 예상사용량 산출에 불확실성이 있음.

구분	2018	2019	2020
예상환자수	[redacted]명	[redacted]명	[redacted]명
400mg 사용량	[redacted]	[redacted]	[redacted]
100mg 사용량	[redacted]	[redacted]	[redacted]

23) 절대재정소요금액 = 신청약가 × 제약사 제출 예상사용량