닌라로캡슐 2.3,3,4밀리그램(한국다케다제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	ixazomib citrate (as ixazomib 2.3, 3, 4mg) 3.29, 4.3, 5.7mg
주성분 함량	2.3mg: 상하부 밝은 분홍색의 경질캡슐 3mg: 상하부 밝은 회색의 경질캡슐 4mg: 상하부 밝은 주황색의 경질캡슐
제형 및 성상	이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발성골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법
효능・효과	이전에 EGFR-TKI로 치료받은 적이 있는 EGFR T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료 이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.
용법・용량[1)]	이 약은 레날리도마이드 및 덱사메타손과 병용요법으로 28일을 1주기로 함. 이 약의 권장 시작용량은 4mg으로 28일 주기의 제 1, 8, 15일에 주 1회 경구 투여함. 레날리도마이드의 권장 시작 용량은 25mg으로 28일 주기의 제 1일부터 21일까지 매일 1회 경구투여함. 덱사메타손의 권장 시작용량은 40mg으로 28일 주기의 제 1, 8, 15, 22일에 주 1회 경구 투여 함.

표1. 이 약과 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법(∨: 약물 투여)

28일 주기 (4주 주기)								
	1주		2주		3주		4주	
	1일	2-7일	8일	9-14일	15일	16-21일	22일	23-28일
익사조밉	∨		∨		∨			
레날리도마이드	∨	∨(매일)	∨	∨(매일)	∨	∨(매일)		
덱사메타손	∨		∨		∨		∨	

이 약은 4주 주기의 처음 3주간 주 1회로 같은 요일에 거의 동일한 시간에 투여해야 함. 적어도 식사 1시간 전 또는 식사 2시간 후에 투여해야 함. 캡슐을 부수거나, 열어서는 안 된다. 씹지 않고 물과 함께 통째로 삼킴.
투여를 잊은 경우에는 다음 투여시간이 72시간 이상 남은 경우에만 해당 용량을 투여하고, 72시간 이내인 경우에는 놓친 용량을 투여해서는 안 되며, 다음 투여 시점에 놓친 용량을 보충하기 위해

	서 2배 용량을 투여해서도 안 됨. 투여 후에 구토가 발생한 경우에는 해당 용량을 다시 투여하지 않고, 다음 계획된 시점에 투여를 재개함. 질병이 진행되거나 수용하지 못할 독성이 발생하기 전까지 치료를 계속함. 레날리도마이드 및 덱사메타손에 대한 추가정보는 각각의 허가사항을 참조함. 용량조절 지침 표 2. 이상반응으로 인한 이 약의 용량 감소 <table><tr><td>권장 시작 용량*</td><td>1차 감소</td><td>2차 감소</td><td rowspan="2">중단</td></tr><tr><td>4mg</td><td>3mg</td><td>2.3mg</td></tr></table> * 중등도 또는 중증의 간장애 환자, 중증의 신장애 또는 투석이 필요한 말기 신질환 환자에서의 권장 시작 용량은 3mg임.
의약품 분류	421, 항악성종양제
품목허가일	2017년 7월 28일

1) 2021.6.30. 허가사항 변경사항 반영

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성[2)3)4)]

○ 다발골수종(multiple myeloma)

- 다발골수종은 혈액 내 백혈구의 일종인 형질세포에서 발생하는 혈액암으로, 형질세포가 비정상적으로 분화, 증식되어 나타나는 질환임.
- 국가암등록사업 연례보고서[5)]에 따르면, 다발골수종 5년 유병자수와 연간 발생자수는 각각 4,458명, 1,629명이며, 5년 생존율 43.3%, 10년 생존율 22.1%로 나타남.
- 치료는 '다발골수종에 대한 전신치료(systemic therapy)'와 '여러 동반되는 증상에 대한 지지요법(symptomatic supportive care)'로 구분할 수 있음.
  - 진단 후 전신치료를 시행하는데 있어서 가장 먼저 고려되어야 할 것이 자가 조혈모세포이식 가능여부이며, 이식대상군과 비이식군으로 구분하여 치료를 접근함.
  - 이전에 치료를 받은 다발골수종에 대한 치료 원칙[6)]은 standard therapy로서 3제요법이 투여되어야 하는 것임. 다만, 환자가 3제 요법을 고려할 수 없는 상태인 경우 2제요법으로 투여를 시작하고 환자의 performance status가 개선될 경우 약제를 추가하는 것임.
    - ✓ 치료 약제로는 proteasome억제제(bortezomib, carfilzomib, ixazomib), 면역조절제(immunomodulatory drugs, thalidomide, lenalidomide, pomalidomide), 기타 항암요법(복합항암요법, bendamustine 등) 등이 있음.

2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11e (2018), Lippincott Williams & Wilkins

3) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 11e (2019), McGraw-Hill Education

4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e(2018), McGraw-Hill Education

5) 2017년 국가암등록사업 연례보고서(2020년 발표)

6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma(version 1. 2021, August, 2020)

(2) 약제 특성[7][8]

○ 신청품은 2세대 Proteasome inhibitor로, ixazomib citrate가 혈장 노출시 가수분해되어 활성형태인 ixazomib으로 전환되며, 20S proteasome의 subunit 중 chymotrypsin 유사 활성을 가진 β5 subunit에 결합하여, proteasome의 활성을 억제하는 경구제임.

- proteasome의 활동이 억제되면 세포성장이 중단되고, 세포 내에 조절단백질이 빠르게 축적되어 세포 신호체계의 혼란으로 인해 세포사멸이 유도됨.

- in vivo에서 ixazomib과 lenalidomide[9]의 병용투여는 synergistic cyto-toxic effects를 보였음.

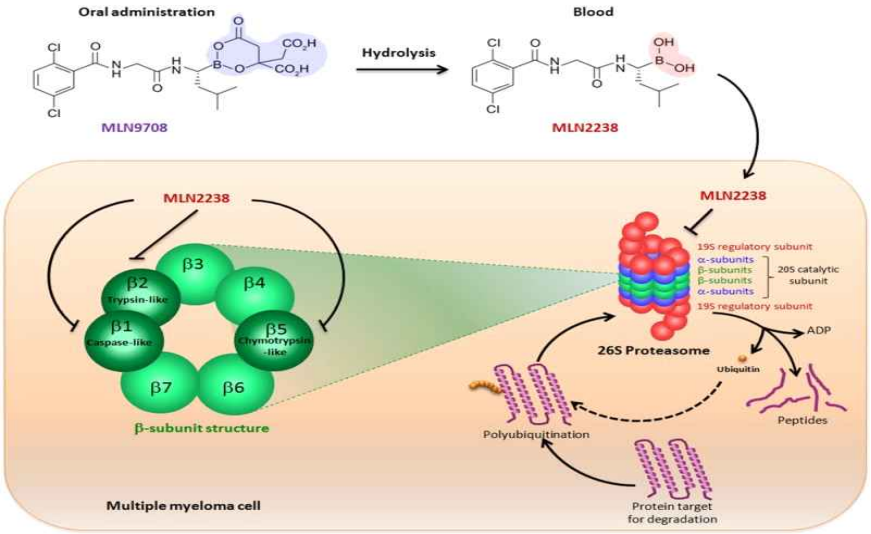


Figure 1 Mechanism of action of ixazomib.
Notes: Ixazomib (MLN9708) administered orally as a capsule is rapidly absorbed and hydrolyzed to the biologically active form (MLN2238) when it comes in contact with aqueous plasma. Ixazomib blocks protein degradation by inhibiting the 20S catalytic subunit of the 26S proteasome. More specifically, at lower concentrations, MLN2238 inhibits the β5 chymotrypsin-like subunit, which cleaves proteins after hydrophobic residues. At high concentrations, MLN2238 inhibits the β1 caspase-like subunit and β2 trypsin-like subunit, which cleave proteins after acidic and basic residues, respectively.

- 학회의견에 따르면[10], 유일한 경구용 proteasome 억제제로, 다발골수종 치료시 경구제 3제 요법이 가능하여 환자나 환자 가족의 삶의 질 개선을 나타낼 수 있으며, 사회적 비용(시간, 교통비 등)을 절감 할 수 있다는 의견임. 또한, 감염의 위험이 심각한 질환의 특성을 고려하면 주사 감염의 위험을 낮출 수 있다는 의견임.

---

7) Muz B, et al. Spotlight on ixazomib: potential in the treatment of multiple myeloma. Drug Des Devel Ther. 2016 Jan 11;10:217-26

8) FDA 허가사항

9) 면역조절제 (선택적으로 전염증성 cytokines의 분비를 억제, anti-CD3 stimulated T 세포의 증식을 촉진하여 세포성 면역을 증강시켜 IL-2와 IFN-γ의 분비를 증가시킴. 세포내 혈관신생인자에 대한 영양 신호를 저해함. 세포주기 중단과 세포사멸을 유도함으로써 골수세포의 성장을 저해함.)

10) 대한혈액학회([redacted]), 대한항암요법연구회([redacted])

(3) 교과서 및 임상진료지침

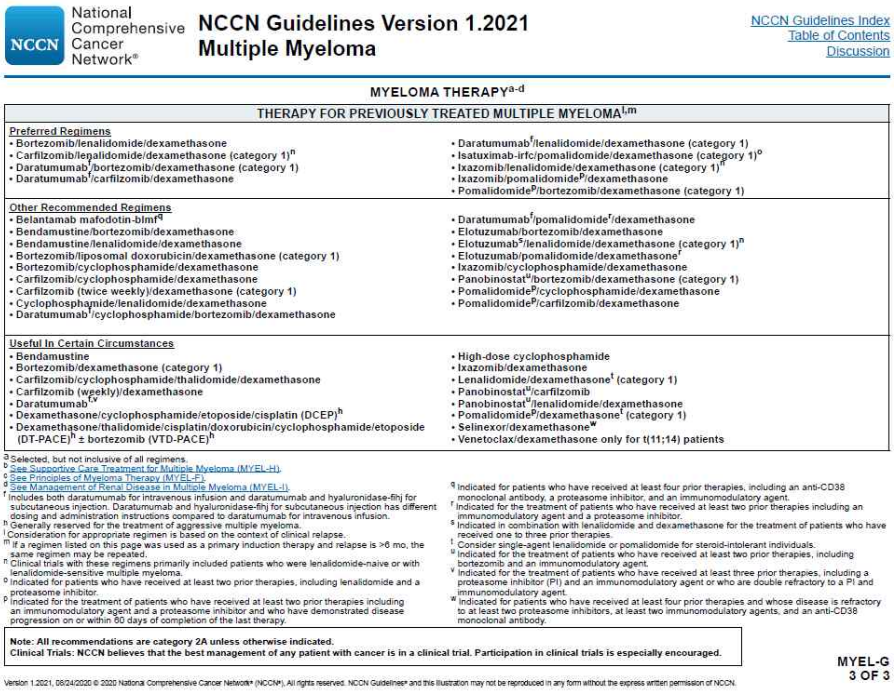
○ 신청품은 교과서 및 임상진료지침에서 lenalidomide와 dexamethasone과의 병용요법으로 이전 치료에 재발/불응인 다발골수종에 대한 치료제로 권고 및 언급되고 있음[11)12)13)14)15)16)].

○ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma(version 1. 2021, August, 2020)

- 일반원칙을 보면, 반드시 standard therapy로서 3제요법을 투여하고, 환자가 3제요법 투여를 시작할 수 없는 경우에는 2제요법을 투여하며 환자의 상태가 호전될 경우 3제요법으로 투여할 것을 권고하고 있음.

- 이전에 치료를 받은 적이 있는 환자의 치료

  ▪ preferred regimen으로서 신청품 포함 3제요법(ixazomib/lenalidomide/dexamethasone, IRd요법, daratumumab 포함요법[17)], carfilzomib 포함 3제요법(carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone, KRd요법) 등을 category 1으로 권고하고 있음.[18)]



NCCN Guidelines Version 1.2021
Multiple Myeloma

NCCN Guidelines Index | Table of Contents | Discussion

MYELOMA THERAPY[a-d]

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA[l,m]

Preferred Regimens
- Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone
- Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1)[n]
- Daratumumab[f]/bortezomib/dexamethasone (category 1)
- Daratumumab[f]/carfilzomib/dexamethasone
- Daratumumab[f]/lenalidomide/dexamethasone (category 1)
- Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1)[o]
- Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1)[n]
- Ixazomib/pomalidomide[p]/dexamethasone
- Pomalidomide[p]/bortezomib/dexamethasone (category 1)

Other Recommended Regimens
- Belantamab mafodotin-blmf[q]
- Bendamustine/bortezomib/dexamethasone
- Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone
- Bortezomib/liposomal doxorubicin/dexamethasone (category 1)
- Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone
- Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone
- Carfilzomib (twice weekly)/dexamethasone (category 1)
- Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone
- Daratumumab[f]/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone
- Daratumumab[f]/pomalidomide[r]/dexamethasone
- Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone
- Elotuzumab[s]/lenalidomide/dexamethasone (category 1)[n]
- Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone[r]
- Ixazomib/cyclophosphamide/dexamethasone
- Panobinostat[t]/bortezomib/dexamethasone (category 1)
- Pomalidomide[p]/cyclophosphamide/dexamethasone
- Pomalidomide[p]/carfilzomib/dexamethasone

Useful In Certain Circumstances
- Bendamustine
- Bortezomib/dexamethasone (category 1)
- Carfilzomib/cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone
- Carfilzomib (weekly)/dexamethasone
- Daratumumab[f,v]
- Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP)[h]
- Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE)[h] ± bortezomib (VTD-PACE)[h]
- High-dose cyclophosphamide
- Ixazomib/dexamethasone
- Lenalidomide/dexamethasone[t] (category 1)
- Panobinostat[u]/carfilzomib
- Panobinostat[u]/lenalidomide/dexamethasone
- Pomalidomide[p]/dexamethasone[t] (category 1)
- Selinexor/dexamethasone[w]
- Venetoclax/dexamethasone only for t(11;14) patients

[a] Selected, but not inclusive of all regimens.
[b] See Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma (MYEL-H).
[c] See Principles of Myeloma Therapy (MYEL-F).
[d] See Management of Renal Disease in Multiple Myeloma (MYEL-I).
[f] Includes both daratumumab for intravenous infusion and daratumumab and hyaluronidase-fihj for subcutaneous injection. Daratumumab and hyaluronidase-fihj for subcutaneous injection has different dosing and administration instructions compared to daratumumab for intravenous infusion.
[h] Generally reserved for the treatment of aggressive multiple myeloma.
[l] Consideration for appropriate regimen is based on the context of clinical relapse.
[m] If a regimen listed on this page was used as a primary induction therapy and relapse is >6 mo, the same regimen may be repeated.
[n] Clinical trials with these regimens primarily included patients who were lenalidomide-naive or with lenalidomide-sensitive multiple myeloma.
[o] Indicated for patients who have received at least two prior therapies, including lenalidomide and a proteasome inhibitor.
[p] Indicated for the treatment of patients who have received at least two prior therapies including an immunomodulatory agent and a proteasome inhibitor and who have demonstrated disease progression on or within 60 days of completion of the last therapy.
[q] Indicated for patients who have received at least four prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a proteasome inhibitor, and an immunomodulatory agent.
[r] Indicated for the treatment of patients who have received at least two prior therapies including an immunomodulatory agent and a proteasome inhibitor.
[s] Indicated in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients who have received one to three prior therapies.
[t] Consider single-agent lenalidomide or pomalidomide for steroid-intolerant individuals.
[u] Indicated for the treatment of patients who have received at least two prior therapies, including bortezomib and an immunomodulatory agent.
[v] Indicated for the treatment of patients who have received at least three prior therapies, including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory agent or who are double refractory to a PI and immunomodulatory agent.
[w] Indicated for patients who have received at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two proteasome inhibitors, at least two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

MYEL-G
3 OF 3

Version 1.2021, 06/24/2020 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

11) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11e (2018), Lippincott Williams & Wilkins

12) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e (2018), McGraw-Hill Education

13) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 11e (2019), McGraw-Hill Education

14) Williams Hematology, 9e (2016), McGraw-Hill Education

15) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma version 2.2020, October 9, 2019

16) Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2017.4.

17) daratumumab/Bortezomib/dexamethasone요법, daratumumab/lenalidomide/dexamethasone요법

18) other recommended regimen으로서 carfilzomib 포함 2제요법을 category 1으로 권고하고 있음.

○ Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2017

- ESMO 임상진료지침에서 '재발/불응성 다발 골수종' 치료로서
  - bortezomib 기반 요법 이후 첫 번째 재발 시 lenalidomide+dexamethasone, 신청품 포함 3제요법, carfilzomib+lenalidomide+dexamethasone 등이 권고되고 있으며 두 번 이상 재발 시 pomalidomide+dexamethasone 등이 권고되고 있음.

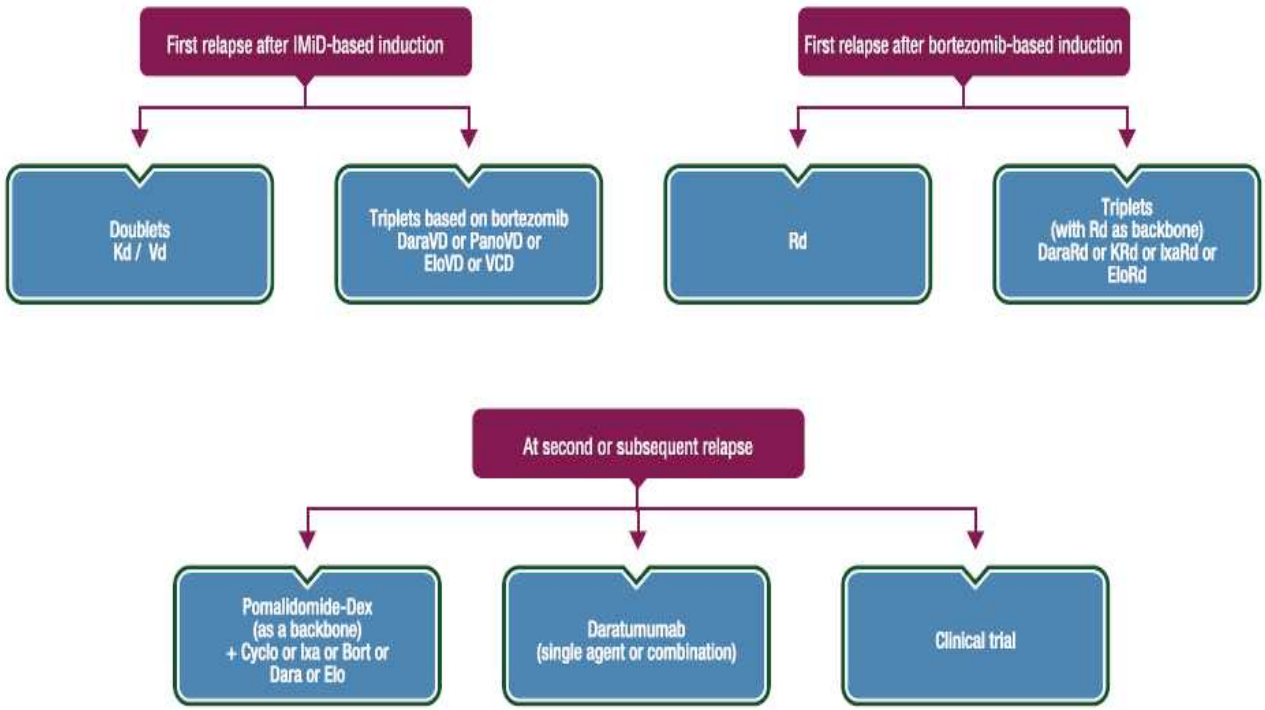


Figure 2. Treatment of relapse.

Bort, bortezomib; Cyclo, cyclophosphamide; Dara, daratumumab; DaraRd, daratumumab, lenalidomide, low dose dexamethasone; DaraVD, daratumumab, bortezomib, dexamethasone; Dex, dexamethasone; Elo, elotuzumab; EloRd, elotuzumab, lenalidomide, low dose dexamethasone; EloVD, elotuzumab, bortezomib, dexamethasone; IMiD, immunomodulatory drug; Ixa, izaxomib; IxaRd, izaxomib, lenalidomide, low dose dexamethasone; Kd, carfilzomib, low dose dexamethasone; KRd, carfilzomib, lenalidomide, low dose dexamethasone; PanoVD, panobinostat, bortezomib, dexamethasone; Rd, lenalidomide, low-dose dexamethasone; VCD, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; Vd, bortezomib, low dose dexamethasone.

(4) 임상시험 결과

[체계적 문헌 고찰 3편]

○ [VAN BEURDEN-TAN, et al. 2017][19] 재발 및 불응성 성인 다발골수종 환자 대상 3상 RCT 임상시험 17편을 선별하여 체계적 문헌고찰 및 네트워크 메타 분석을 수행한 결과[20],

- 공통대조군 dexamethasone군 대비 PFS의 hazard ratio는 신청품 요법군 0.26(95% CI: 0.19-0.35), KRd 요법군 0.24(95% CI: 0.18-0.32)로, 신청품 요법군과 KRd 요법군이 유사한 효과 경향을 보임.
  - Kd요법군의 경우 공통대조군 dexamethasone군 대비 PFS의 hazard ratio는 0.36(0.26-0.48)였음.

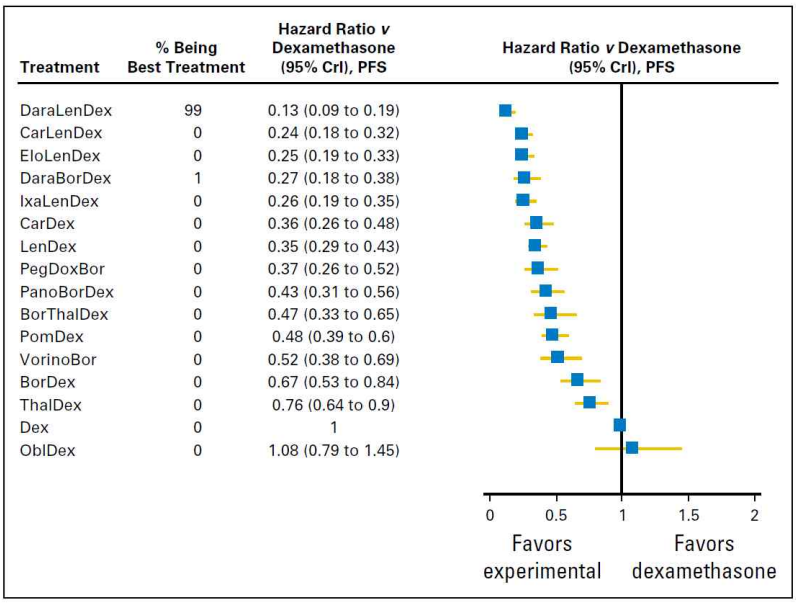


Fig 4. Forest plot of network meta-analysis results. Bor, bortezomib; Car, carfilzomib; CrI, credible interval; Dara, daratumumab; Dex, dexamethasone; Elo, elotuzumab; Ixa, ixazomib; Len, lenalidomide; Obl, oblimersen; Pano, panobinostat; PegDox, pegylated liposomal doxorubicin; PFS, progression-free survival; Pom, pomalidomide; Thal, thalidomide; Vorino, vorinostat.

○ [Dimopoulos MA, et al. 2018][21] 재발성/불응성 다발골수종 치료에 쓰이는 IMiD 기반 병용요법(immunomodulatory drug containing regimen)들의 효과를 비교 평가하기 위해 4편의 RCT 임상시험을 선별하여 네트워크 메타분석을 수행한 결과[22][23][24],

---

19) VAN BEURDEN-TAN, Chrissy HY, et al. Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. Journal of Clinical Oncology, 2017, 35.12: 1312-1319.

20) 총 17개의 RCT를 추출하였고, 18개의 치료법이 이 연구에 포함되었음. 본 메타 분석은 PFS 비교에 중점을 두어 이상 반응과 삶의 질에 대한 자료는 없으며 여러 치료법을 사용하는 다발 골수종의 특성 상 OS는 유의미한 지표가 되기 어려움. 추적 기간이 연구마다 다르다는 한계점이 있음.

21) Dimopoulos MA, et al. A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Mar;18(3):163-173.e6.

22) carfilzomib+ lenalidomide+ dexamethasone, elotuzumab+ lenalidomide+ dexamethasone, daratumumab+ lenalidomide+ dexamethasone, ixazomib+ lenalidomide+ dexamethasone 각 1편

23) 총 8편이 선정되었지만, 그 중 4편의 임상시험 대상환자군이 상당히 상이하여, 기본분석에는 4편만 포함하였으며, 민감도분석시 8편을 대상으로 수행함.

- PFS와 OS 모두, KRd 요법군과 신청품 요법군 간의 유의한 차이가 없었음(신청품 요법 대비 KRd 요법 PFS의 HR: 0.93(95%CI 0.69-1.26), OS의 HR: 0.87(95%CI 0.60-1.27)). 전체반응률 개선 효과는 KRd가 IRd보다 더 크게 나타났음(IRd vs KRd, OR 0.42, 95%CI 0.26-0.69).

○ [Xu W, et al. 2017][25] 재발성/불응성 다발골수종 치료에서 carfilzomib 포함 요법, 신청품 포함요법의 상대적인 효과를 평가하기 위한 pooled analysis를 수행한 결과[26][27],

- carfilzomib 포함요법군(Kd,KRd요법) 대비 신청품 요법군에서 일차 평가지표인 ORR(77% vs 64%, p=0.14)과 CR이상(14% vs 7%, p=0.23)에서 유의한 차이를 나타내지 않았음. VGPR이상(48% vs 21%, p=0.001)과 CBR(84% vs 59%, p=0.0002)은 carfilzomib 포함 요법이 신청품 요법군 대비 유의하게 나타남.

---

24) 대상환자군의 기저 상태 특성을 보정한 추가 분석이 가능하지 않았던 점, 전체 생존기간 결과는 후속 치료에 의해 영향을 받을 수 있는 점, 안전성은 고려하지 않은 점 등 제한점이 있다고 언급되어 있음.

25) Xu W, et al. Pooled analysis of the reports of carfilzomib/ixazomib combinations for relapsed/refractory multiple myeloma. Ann Hematol. 2018 Feb;97(2):299-307.

26) carfilzomib 포함요법 6편, ixazomib 포함요법 5편이 검색됨.
- carfilzomib+ panobinostat 1편, carfilzomib+ dexamethasone 2편(단일군 1편, RCT1 편), carfilzomib+ lenalidomide+ dexamethasone 2편(단일군 1편, RCT 1편), carfilzomib+ pomaliomide+ dexamethasone 1편
- ixazomib+ lenalidomide+ dexamethasone 2편(단일군 1편, RCT 1편), ixazomib+ thalidomide+ dexamethasone 1편, ixazomib+ cyclophosphamide+ dexamethasone 1편, ixazomib+ dexamethasone 1편

27) abstracted data를 이용한 점, 대상환자 선정 기준에 차이가 있어 이질성이 존재하는 점, 추적 관찰 기간이 다른 점 등 제한점이 있어 해석에 주의가 필요하다고 언급되어 있음.

[무작위배정임상시험 2편]

○ [TOURMALINE-MM1][28] 재발성 및/또는 불응성 다발골수종 환자(신청품 요법군 360명 vs 대조군 362명, n=722)를 대상으로 1:1 무작위배정, 다국가, 다기관, 이중맹검, 3상 임상시험을 수행한 결과,

- 일차 평가지표인 median PFS는 신청품 요법군 20.6개월로 대조군인 Rd요법군(lenalidomide+dexamethasone) 14.7개월 대비 유의하게 연장됨(HR 0.74, 95%CI 0.59-0.94; p=0.01)
  - 세포유전학적 이상이 있는 고위험 환자에서 median PFS는 신청품 요법군 21.4개월, Rd군 9.7개월로 유의한 개선을 나타냄(HR 0.54, 95%CI 0.32-0.92; p=0.05).
  - 두 번째 중간분석(data cutoff: 2015.7.12.)에서 비추론적 무진행 생존기간 분석이 실시됨.
    - ✓ Rd군 대비 신청품 요법군의 PFS의 Hazard ratio는 0.82(95%CI 0.67-1.0)였으며, 추정된 median PFS는 신청품 요법군 20개월, Rd군 15.9개월이었음.

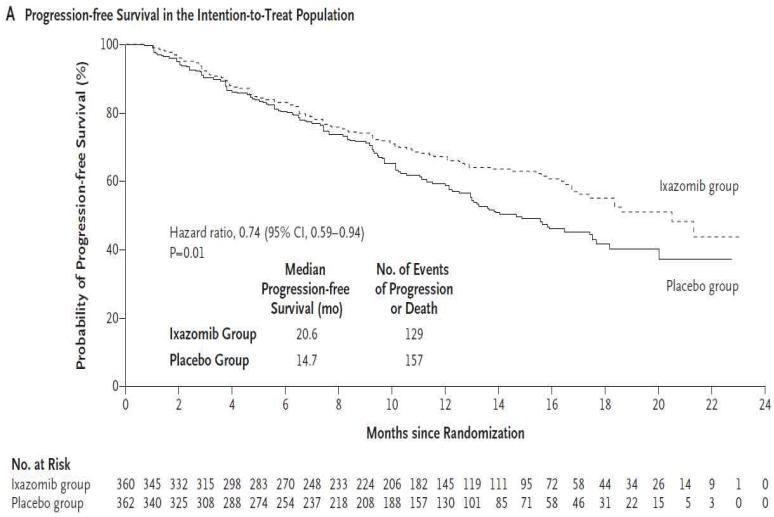


Figure 1 (facing page). Kaplan–Meier Analysis of Progression-free Survival.
Data are from the final statistical analysis for progression-free survival. ISS denotes International Staging System (stage I, serum β_2-microglobulin level <3.5 mg per liter [300 nmol per liter] and albumin level ≥3.5 g per deciliter; stage II, neither stage I nor III; and stage III, serum β_2-microglobulin ≥5.5 mg per liter [470 nmol per liter] — higher stage indicates more advanced disease) and NE could not be estimated.

- 이차 평가지표 관련,
  - 전체 반응률(overall rates of response, ORR)은 신청품 요법군 78.3%, Rd 요법군 71.5%로 나타났으며(p=0.04), 완전반응(CR)[29]과 매우 좋은 부분반응(very good PR)[30]은 신청품 요법군 48%, Rd 요법군 39%였음(p=0.01).

28) Moreau P, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma, N Engl J Med. 2016 Apr 28;374(17):1621-34.

29) complete response. 혈청과 소변에서 M 단백의 완전소실, 골수 내 형질세포가 5% 이하, 용해성 병변이 진행 되지 않고 연부조직의 골수종이 모두 소실되는 경우

30) partial response. 혈청 M 단백이 전기영동 검사로는 검출되지 않으나 면역고정전기영동 검사에서 양성인 경우, 혹은 90% 이상 감소한 경우, 그리고 24시간 소변 M 단백은 100mg 미만으로 감소한 경우

- 반응 시작 시간의 중앙값은 IRd군 1.1개월, Rd군 1.9개월이었으며, 반응 지속기간의 중앙값은 IRd군 20.5개월, Rd군 15.0개월이었음.
- 2015.7.12.에 전체생존기간에 대한 후속 분석이 실시되었음.
  - ✓ 전체 생존기간 분석에 35%의 사망이 필요하였으나, 23개월 시점에 171건(171/722)의 사망이 발생하였음.
  - ✓ 전체생존기간은 중앙값에 이르지 아니하였고, 추적 관찰 진행중임.

– 중대한 이상반응 발생률, 이상반응으로 인한 치료 중단, 치료기간 중 사망은 두 군에서 유사하였음.
- Rd요법군에 비해 신청품 요법군에서 더 높은 빈도로 보고된 이상반응은 설사, 변비, 혈소판 감소증, 말초 신경병증, 오심, 말초 부종, 구토 등의 통증이었음.

– 환자가 보고한 삶의 질(EORTC QLQ-C30, QLQ-MY20)은 두 군에서 모두 유사하였음.

○ [China Continuation study][31] 재발성 및/또는 불응성 다발골수종 환자(n=115, 중국인)를 대상으로 신청품 요법군, Rd요법군으로 1:1 무작위배정, 단일국가, 다기관, 이중맹검, 3상 임상시험을 수행한 결과,

– 일차 평가지표인 PFS 중앙값은 신청품 요법군 6.7개월로 Rd 요법군 4.0개월 대비 유의하게 개선됨(HR 0.598, 95%CI 0.367-0.972, p=0.035)[32].

– 이차 평가지표인 전체 생존기간(OS) 중앙값은 신청품 요법군 25.8개월, Rd 요법군 15.8개월로 통계적으로 유의한 차이를 보임(HR 0.419, 95%CI 0.242-0.726, p=0.001).
- ORR은 신청품 요법군 56%, Rd 요법군 31%로 나타남(p=0.007).

– Grade 3 이상의 부작용은 신청품 요법군 67%, Rd 요법군 74% 나타났으며, 가장 흔한 grade 3/4 이상반응(신청품 요법군 vs Rd요법군)은 혈소판감소증, 백혈구감소증, 빈혈(12%/0% vs 26%/2%)였음.

31) Hou J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study. J Hematol Oncol. 2017 Jul 6;10(1):137.

32) Global study (TOURMALINE-MM1) 대비 China study에서 대상 환자가 더 진행된 병기와 더 많은 신기능 장애, 골파괴를 보인 점 등 대상 환자의 특성이 달라 임상성과가 다르게 나타났을 것이라 언급되어 있음.

(5) 학회의견

○ 관련 학회의견에 따르면, Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone(KRd) 요법이 신청약제 포함요법과 동일한 치료적 위치에 있으며 Carfilzomib/dexamethasone(Kd)요법의 임상시험의 경우 대조군이 Bortezomib+Dexamethasone(Vd) 요법으로 차이가 있어 신청약제와의 직접비교임상은 없으나, Meta-analysis에 따른 경향과 논문들에 의하면 2제요법 보다 3제요법이 더 좋은 효과가 있다는 의견임.

- 또한 신청품은 유일한 경구용 proteasome 억제제로, 경구제 3제 요법이 가능하여 환자나 환자 가족의 삶의 질 개선을 나타낼 수 있고, 주사 감염의 위험 등을 낮출 수 있는 경구제의 급여가 필요하다는 의견임.

(6) 진료상 필수 여부

○ 신청품은 “이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발성골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법”에 허가 받은 약제로, 이전 치료에 실패한 다발골수종에 ‘carfilzomib+lenalidomide+dexamethasone’, ‘carfilzomib+dexamethasone’ 등이 급여되고 있어 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토결과

▢ 암질환심의위원회

31. 다발골수종(Multipla Myeloma)
[2군 항암제를 포함한 요법]
2. 이전 치료에 실패한 경우

연번	항암요법	투여대상	투여단계
7	ixazomib + lenalidomide + dexamethasone	이전 치료에 실패한 다발골수종	-

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7 국가 모든 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

- NICE(2018.2.): Cancer Drugs Fund 내에서 권고[33)]
  - lenalidomide 및 dexamethasone과 병용하는 Ixazomib은 Cancer Drug Fund 내에서 다발골수종 성인 환자의 치료 옵션으로 아래 사항에 해당시 권고됨.
    - ✓ 이전에 2번 또는 3번의 치료를 받은 경우
    - ✓ managed access agrement 계약이 동반되어야 함
  - 아직 ixazomib 병용요법이 lenalidomide+dexamethasone 대비 생존기간을 연장시키는지는 확실하지 않으나, 초기 결과는 유망함.
  - 임상시험과 Systemic Anti-Cancer Therapy dataset[34)]에서 더 많은 데이터가 축적되는 동안 Cancer Drugs Fund 내에서 권고됨.
- pCODR(2019.7.): not recommend
  - 위원회는 TOURMALINE-MM1 임상시험으로부터 요청받은 환자군에 대해 ixazomib+lenalidomide+dexamethasone요법이 lenalidomide+dexamethasone요법 대비 net clinical benefit이 있다고 확신할 수 없었음.
    - ✓ 가용할 수 있는 임상 자료에 불확실성이 크고, 이로 인해 제약사가 제출한 자료와 pCODR Economic Guidance Panel(EGP)이 재분석한 결과 모두에서 비용-효과적이 않았음.
  - Ixazomib은 proteasome inhibitor 중 최초의 경구제로 병원을 방문해야 하는 수고를 덜어줄 수 있는 이점이 있고, high cytogenetic risk가 있는 환자에게 유용함.

※ PBAC(호주) 평가결과는 검색되지 않음.

33) Cancer Drug Fund: NHS에서 비용-효과성을 입증하지 않은 의약품에 대해서 건강보험 재정 이외의 별도의 기금을 통해 환자의 접근성을 확대하는 제도

34) The Systemic Anti-Cancer Therapy (SACT) dataset is the national mandatory collection of systemic anti-cancer therapy activity from all NHS England chemotherapy providers.