마벤클라드정(머크(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	cladribine 10.0mg
제형 및 성상	흰색의 원형정제
효능・효과	재발 이장성 다발성 경화증 치료
용법・용량	이 약은 물과 함께 투여하며, 씹지 않고 삼킨다. 이 약은 음식 섭취 여부와 관계 없이 투여할 수 있다. 이 약의 권장 누적 투여용량은 **2년 동안 체중 kg 당 3.5mg** 으로, 연간 1.75mg/kg의 1회 치료 과정으로 투여된다. 각 치료 과정은 2주 치료로 구성되며, 1주는 각 치료 년의 첫 번째 달 초에 그리고 또 다른 1주는 각 치료 년의 두 번째 달 초이다. 각 치료 주에서는 체중에 따라 이 약 10mg 또는 20mg (정제 1개 또는 2개)을 1일 1회 용량으로 4일 또는 5일 동안 투여한다. 자세한 방법은 아래 표 1,2를 참조한다. 2회 치료 과정을 마친 다음, 3차 연도와 4차 연도에는 이 약의 치료가 더 이상 필요하지 않다. 4차 연도 이후의 치료 재시작은 연구된 바 없다. **・개시 요법과 지속 요법 기준** 림프구 수는 다음과 같아야 한다. - 1차 연도에서 이 약 투여 시작 전 정상 상태, - 2차 연도에서 이 약 투여 시작 전 최소 800 cells/mm³ 필요한 경우, 2차 연도의 치료 과정은 림프구 회복을 고려하여 6개월까지 지연될 수 있다. 이 회복이 6개월 넘게 걸리면, 환자에게 이 약을 더 이상 투여해서는 안 된다. **・용량 분배** 2년 치료 기간 동안의 총 용량 분배가 표 1에 제시되어 있다. 일부 체중 범위의 경우, 투여 정제 개수가 각 치료 주 별로 다를 수 있다. 40kg 미만 체중의 환자에 대한 경구용 cladribine의 사용은 연구된 바가 없다. 표 1-1. 각 치료 년에서 환자 체중에 따른 치료 주별 이 약의 투여량

체중 범위	치료 주별 투여량 mg (10 mg 정제 수)	
kg	치료 주 1	치료 주 2
40 ~ <50	40 mg (4 tablets)	40 mg (4 tablets)
50 ~ <60	50 mg (5 tablets)	50 mg (5 tablets)
60 ~ <70	60 mg (6 tablets)	60 mg (6 tablets)
70 ~ <80	70 mg (7 tablets)	70 mg (7 tablets)
80 ~ <90	80 mg (8 tablets)	70 mg (7 tablets)
90 ~ <100	90 mg (9 tablets)	80 mg (8 tablets)
100 ~ <110	100 mg (10 tablets)	90 mg (9 tablets)

110 이상	100 mg (10 tablets)	100 mg (10 tablets)

<표 1-2> 는 각 치료 주별 총 정제 수가 개별 요일에 어떻게 분배되는지를 보여준다. 각 치료 주에서 이 약의 1일 용량은 매일 거의 동일한 시간에 24시간 간격으로 투여할 것을 권장한다. 1일 용량이 정제 2개인 경우에는 일회투여용량으로 정제 2개를 함께 투여한다.

표 1-2. 주 • 일별 이 약 10mg 정제

주별 총 정제 수	1일	2일	3일	4일	5일
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

약을 복용하는 것을 잊어버린 경우, 치료 일정에 따라 복용하지 않은 용량을 같은 날 기억해내는 즉시 투여해야 한다.

복용하지 않은 용량을 다음날에, 예정된 다음 용량과 함께 복용해서는 안 된다. 복용을 잊어버린 경우, 환자는 빠뜨린 용량을 다음날에 투여해야 하며, 해당 치료 주기간에 해당 일수만큼 투여 기간을 연장해야 한다. 연속해서 2회 복용을 잊은 경우에도 마찬가지로, 치료 주의 일수가 2일 늘어난다.

· 다른 경구용 의약품의 병용투여

한정된 이 약의 투여 일 동안 기타 다른 경구용 의약품은 이 약의 투여와 적어도 3시간의 간격을 두고 투여하기를 권장한다.

의약품 분류	119 (기타의 중추신경용약), 전문의약품
ATC	L04AA40 (Selective immunosuppressants)
약리기전	자가반응성 T 세포 및 B 세포를 포함한 다른 면역 세포 유형이 중요한 역할을 하는 복잡한 일련의 면역 과정을 우선적으로 표적화함으로써 자가면역과정을 방해함
품목허가일	2019년 7월 9일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 재발완화형 다발경화증

- 다발경화증의 50~85%를 차지하는 가장 흔한 유형으로서 보행 장애 등으로 나타나는 신경계적 장애의 재발과 회복이 반복되는 특징을 지님
- '재발완화형(RRMS) 다발경화증' 단계에서의 사망은 드물지만, 이후 단계인 '이차 진행형(SPMS)' 단계로 진행될 경우에는 신경계적 장애가 악화되면서 회복의 가능성이 현저히 감소하게 됨. 따라서 임상에서는 SPMS 단계로 진행하지 않도록 RRMS 단계에서 발작의 기간을 감소시키고 MRI 상의 병터 부위 감소 및 장애 진행 완화를 위한 효과적인 치료법을 선택함이 중요함
- 다발경화증 치료제의 효과 평가 시 '재발률' 이 적절한 일차평가지표로, EDSS 척도[1)2)3)] 등으로 측정되는 '장애 진행' 및 'MRI 관련 지표'는 이차평가지표로 권장되고 있음[4)]

(2) 약제 특성

○ 신청품은 Deoxyadenosine의 Nucleoside 유도체로서, Cladribine이 다발경화증에서 치료 효과를 일으키는 기전은 완전하게 밝혀지지 않았지만, B 림프구 및 T 림프구를 포함한 다른 면역 세포 유형이 중요한 역할을 하여 복잡한 연쇄 반응으로 인해 발생한 다발경화증의 면역 반응을 방해하는 것으로 생각됨[5)6)]

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 교과서[7)8)]에서 재발 이장성 다발경화증에 1차 치료제 또는 2차 치료제로

1) EDSS: Expanded Disability Status Scale

2) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983;33:1444-52

3) Harrison's Principles of Internal Medicine. 20e. 2018.

4) GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS. CHMP(Committee for Medicinal Products for Humans use). European Medicines Agency

5) Harrison's Principles of Internal Medicine. 20e. 2018.

6) 마벤클라드정 식약처 허가사항((2019.7.9.)

7) Harrison's Principles of Internal Medicine. 20e. 2018.

소개하고 있으나 임상 시험에서 종양발생 등의 부작용으로 치료를 한 적 없는 다발경화증 환자에게는 권고되지 않으며[9] 2차 치료제로서 저항성 질환에 2차 치료제로서 언급하고 있음[10]

○ 가이드라인[11][12]에서는 다발경화증에 다른 치료제들과 함께 환자 상태를 고려하여 처방하거나 2차 진행성 경화증에 신청품을 고려할 수 있다고 설명하며, 승인된 DMT치료가 어려운 RRMS에 권고하고 있음

(4) 임상시험 결과

○ **[신청품과 질병완화치료제(DMTs)[13] 체계적 고찰 문헌]**[14] 활성화된 재발성 다발경화증(active RRMS) 환자에게 투여한 신청품과 대체 질병완화치료제(DMTs)[15] 간 임상적 유용성을 비교하기 위해 18세 이상 성인 active RRMS, 무작위 대조시험 49개 임상 문헌을 분석한 결과,

- 연간 재발률(ARR)[16]은 신청품이 fingolimod에 비해 더 효과적이었으나 alemtuzumab, natalizumab, ocrelizumab과 비교하였을 때 덜 효과적이었음
- 메타회귀분석 시 24개월째 6개월 장애진행도(6M-CDP)[17]의 위험비(Hazard ratio)는 HDA[18] RRMS에 대하여 신청품에서 fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab과 비교하였을 때 위험도가 더 감소하였으나, natalizumab과 비교할 때 신청품의 위험도가 8% 증가하였음
  - 24개월 째 3개월 장애진행도(3M-CDP)[19]의 위험비는 신청품과 비교하였을 때 natalizumab에서 유사하였으며 fingloimod와 비교하였을 때 신청품의 위험도가 28% 감소하였고 alemtuzmab, ocrelizumab과 대비하

---

8) Current Medical Diagnosis and Treatment 2020 .2019.

9) Harrison's Principles of Internal Medicine. 20e. 2018.

10) Conn's Current Therapy 2020. 2019.

11) ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. 2018.

12) Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. 2018.

13) 질병완화치료(DMTs) : Disease modifying treatments

14) Berardi A et al. Estimating the comparative efficacy of cladribine tablets versus alternative disease modifying treatments in active relapsing-remitting multiple sclerosis: adjusting for patient characteristics using meta-regression and matching-adjusted indirect treatment comparison approaches Curr Med Res Opin. 2019 Aug;35(8):1371-1378.

15) fingolimod(약품명: 피타렉스캡슐 0.5밀리그램), natalizumab(약품명: 티사브리주), alemtuzumab(약품명: 렘트라다주), ocrelizumab(약품명: Ocrevus®)

16) 연간 재발률(ARR) : Annualized relapse rate

17) 6개월 장애진행정도(6M-CDP) : 6-month confirmed disability progression

18) 고활성도(HDA) : high disease activity

19) 3개월 장애진행정도(3M-CDP) : 3-month confirmed disability progression

였을 때에는 위험도가 증가하였음

※ 6M-CDP, 3M-CDP 및 ARR에 대한 메타 회귀 분석의 효과 추정치

Cladribine tablets vs.	6M-CDP	3M-CDP	ARR
	Hazard ratio (95% CrI)	Hazard ratio (95% CrI)	Rate ratio (95% CrI)
Alemtuzumab	0.918 (0.396, 2.232)	1.72 (0.66, 4.67)	1.200 (0.886, 1.632)
Fingolimod	0.765 (0.402, 1.439)	0.72 (1.46, 1.12)	0.886 (0.686, 1.142)
Natalizumab	1.080 (0.530, 2.215)	0.97 (0.58, 1.63)	1.162 (0.886, 1.527)
Ocrelizumab	0.866 (0.359, 2.015)	1.15 (0.58, 2.24)	1.062 (0.778, 1.446)

- HDA 환자의 기준치 정보가 존재하는 alemtuzumab만 신청품과 매칭조정 간접비교(MAIC)[20] 시 6M-CDP는 두 군 모두 비슷한 감소 양상을 보였으며 ARR은 신청품이 alemtuzumab 대비 감소하는 양상이었으나 두 지표 모두 통계적으로 유의하지 않았음

○ **[신청품과 DMTs[21] 체계적 고찰 문헌]**[22] 활성화된 재발성 다발경화증(active RRMS) 환자에게 투여한 신청품과 질병완화치료제(DMTs)[23] 간 임상적 유용성을 비교하기 위해 44개 문헌을 체계적 문헌 고찰 및 네트워크 메타분석한 결과,

- 41개 검토 문헌에서 연간재발률은 신청품에서 위약군 대비 유의하게 위험성이 58% 감소하였으며 teriflunomide, interferon 제제[24], glatiramet acetate 대비 유의하게 36~48% 감소하였으나, 기타 약제[25]들에 대해서는 유의한 차이가 없었음
  - 이 중 HRA+DAT[26] 대상으로 11개 임상문헌 검토 결과, 신청품은 위약군 대비 ARR의 위험성이 유의하게 65% 감소하였으며 alemtuzumab, fingolimod와 비교하였을 때 유의한 차이는 없었음.

---

20) 매칭 조정 간접 비교(MAIC) : Matching-adjusted indirect comparison

21) 질병완화치료(DMTs) : Disease modifying treatments

22) Siddiqui MK et al. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis Curr Med Res Opin. 2018 Aug;34(8):1361-1371.

23) 총 12종류 질병 완화 치료제(DMTs) : fingolimod(약품명: 피타렉스캡슐 0.5밀리그램), natalizumab(약품명: 티사브리주), alemtuzumab(약품명: 렘트라다주), ocrelizumab(약품명: Ocrevus®), IFN-beta 1a (약품명: 레비프프리필드주사, 레비도즈프리필드펜, 아보넥스주 등), IFN-beta 1b (약품명: 베타페론주사), Glatiramer acetate(약품명: 코팍손프리필드주 20mg/1ml 등) PEG-Interferon-beta 1a(약품명: 플레그리디펜주), Dimethyl fumarate(약품명: 텍피데라캡슐), Teriflunomide(약품명: 오바지오필름코팅정 등), Daclizumab(제니팍스주 허가 취소), Mitoxantrone(약품명: 미트론주), Rituximab(약품명: 맙테라주 등), Laquinimod(약품명: Nerventra®)

24) IFN beta-1a 30 mcg q1w, IFN beta-1b 250 mcg eod, PEG IFN beta-1a 125 mcg q2w, IFN beta-1a 22 mcg tiw, IFN beta-1a 44 mcg tiw

25) dimethyl fumarate, fingolimod, daclizumab, alemtuzumab, natalizumab, ocrelizumab(국내에서 2차로 투여하는 약제)

26) 고활성도 신경다발증 환자*(HRA+DAT) : patients with high disease activity
* patients ≥2 relpapses in the previous year, whether on DMD treatment or not plus patients ≥ 1 relapse and ≥1 T1 Gd+ lesion or 9 T2 lesions in the previous year while on therapy with other DMDs(Disease activity on treatment, DAT)

- 20개 검토 문헌에서 24개월째 6개월 장애진행도는 신청품에서 위약군 대비 유의하게 위험성이 46% 감소하였으며 다른 DMTs와 비교하였을 때 통계적으로 상응한 효과를 보였음
  - 이 중 HRA+DAT 대상으로 4개 임상문헌 검토 결과, 신청품은 위약군 대비 6M-CDP가 유의하게 82% 감소하였으며 alemtuzumab이 IFN β 1a 44㎍대비 61~68% 감소한 것으로 분석되었음[27)]

○ **[위약군 대비 임상 3상 연구(CLARITY study)]**[28)] 활성화된 재발성 다발경화증(active RRMS) 환자[29)]에게 투여한 신청품의 96주간 임상적 유용성, 안전성을 위약군 대비 평가하기 위해 다기관, 무작위배정, 교차 임상시험을 진행한 결과,

- 환자의 특징으로, 이전에 질병완화치료를 한 환자는 위약군에서 32.5%, 신청품에서 26.1%였으며, 백인 환자가 대다수였으며(98.2%), 평균 EDSS score[30)]는 위약군에서 2.9±1.3, 신청품에서 2.8±1.2였음
- 1차 지표인 96주 시점에서의 재발률이 위약군에 비해 유의하게 57.6% 위험성이 감소하였으며, 재발이 없는 환자 비율은 위약군 60.9% 대비 신청품에서 79.7%, 오즈비는 2.53으로 나타났음[31)]
- 2차 지표인 EDSS 점수 변화가 3개월간 지속된 경우의 위험비가 위약군 대비 33% 감소되었으며(HR=0.67; 95% CI 0.48-0.93; p=0.02) 뇌 MRI 상 병변 활성도 또한 상대적으로 74.4% 감소하였음(p<0.001)[32)]
- 안전성 관련하여 전체 부작용 발생 비율은 신청품에서 80.7%, 위약군에서 73.3%로 나타났으며, 위약군 대비 가장 큰 차이를 보인 림프구감소증

---

27) 다른 DMTs은 고활성도 하위그룹 분석 자료가 없어서 비교가 불가능하였음

28) Giovannoni G et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):416-26

29) • 포함 기준 : McDonald criteria 기준으로 재발완화형 다발경화증(RRMS)로 진단된 환자로서, Fazekas criteria 기준으로 MRI 결과 다발경화증 병변이 일정하고, 연구 포함 이전 12개월 이내 최소 1번의 재발이 있었던 환자로서 Kurtzke EDSS score ≦5.5 인 환자
• 배제 기준 : 이전에 2번 이상 질병완화치료에 실패하였거나 연구 포함 3개월 이내에 cytokine-based therapy, 정맥투여의 immune globulin 치료, 혹은 plasmapheresis의 경험이 있는 환자, 연구 포함 이전 28일 내에 혈액검사 결과 비정상인 환자 등

30) 확장장애상태척도(Expanded Disability Status Scale, EDSS) : 0부터 10까지 분포하며 점수가 높을수록 장애 정도가 높은 것을 의미함

31) 1차 지표 유효성 결과(96주 시점에서 재발률)

	Placebo (n=437)	Cladribine 3.5mg/kg (n=433)	P-value
Annualized relapse rate (95% CI) Placebo 대비 재발률의 상대적 감소	0.33 (0.29-0.38)	0.14(0.12-0.17) 57.6%	<0.001
Relapse-free rate, n(%) odds ratio(95% CI)	266 (60.9)	345 (79.7) 2.53 (1.87-3.43)	<0.001

32) 2차 지표 유효성 결과

은 위약군 1.8% 대비 신청품에서 21.6%로 높게 나타났으며 48주째 림프구수(cell count/㎣)는 연구 시작 기준치와 비교하였을 때 중앙 감소율이 위약군은 35.6%, 신청품은 49.6%로 나타났음

- 심각한 부작용은 신청품에서 8.4%, 위약군에서 6.4%였으며, 이중 종양 발생[33]은 위약군에서 전혀 발생하지 않았으나(0%) 신청품에서 1.4% 발생하였고 사망은 두 군 모두 0.5% 발생함

○ **[CLARITY study 중 HDA군 분석]**[34] 위약대비 신청품의 임상적 유용성을 확인한 CLARITY study 중 높은 질병활성도(HDA) 환자[35] 및 다른 질병 완화 요법(DMDs)을 받는 도중 재발이 있었던 환자(DAT)[36] 하위 그룹에서의 치료 효과를 평가한 결과,

- 전체 환자군에서는 6개월 확정 EDSS 악화까지의 시간 위험비가 47% 감소하였고 HRA군, HRA+DAT군에서는 동일하게 82% 위험도가 감소하였음[37]
- 연간재발률은 전체 군에서 상대적 위험도가 58% 감소했으며 HRA군 68%, HRA+DAT군 67%감소했고, 누적되는 새로운 T1 Gd+ 병변에 관한 상대적 위험도는 전체 군 보다 HRA군, HRA+DAT군에서 더 많이 감소하였음[38]

	Placebo (n=437)	Cladribine 3.5mg/kg (n=433)	P-value
Tijme ro 3-mo sustained change in EDSS score			
10th percentile of time to event	10.8개월	13.6개월	
Hazard ratio for cladribine vs placebo(95% CI)		0.67 (0.48 - 0.93)	0.02
Lesion activity on brain MRI			
mean Gd-enhancing T1-weighted lesions no.	0.91	0.12	
relative reduction(%)		85.7	
mean Active T2-weighted lesions no.	1.43	0.38	
relative reduction(%)		73.4	
mean Combined unique lesions no.	1.72	0.43	<0.001
relative reduction(%)		74.4	

33) 종양 발생 : Neoplasm(benign, maligmant, and unspecified)

34) Giovannoni G. et al. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY studyMult Scler. 2019 May;25(6):819-827

35) HRA (high relapse activity) : 치료 상태와 관계없이 시험 이전에 그 해 2번 이상의 재발이 있는 환자

36) DAT (disease actibity on treatment) : 다른 질병 완화 요법(disease modifying drug, DMD)을 받는 도중에 1번 이상의 재발이 있고, T1 Gd+ 병변이 하나 이상 혹은 9개 이상의 T2 병변이 있는 환자군

37) 6개월 확정 EDSS 악화까지의 시간 위험비(Hazard ratio of time to 6-month confiremed EDSS worsening)

	n	Hazard Rrtio(95% CI)	interaction p-value
Overall	870	0.53 (0.36-0.79)	-
HRA	261	0.18 (0.08-0.44)	0.0036
non-HRA	609	0.81 (0.51-1.28)	
HRA+DAT	289	0.18 (0.07-0.43)	0.0037
non-HRA+DAT	581	0.82 (0.51-1.30)	

38) 연간 재발률(ARR) 및 누적되는 새로운 T1 Gd+ 병변 상대적 위험비

- 안전성과 관련하여 HRA 및 HRA+DAT군에서 전체 CLARITY 임상군과 다른 치료 관련 부작용 발생 차이는 없는 것으로 나타남

○ **[CLARITY study 2년 연장 연구]**[39] 2년 기간 동안 CLARITY study를 완료한 환자에게 추가 2년 연장 재(再)무작위 맹검 위약 대조군[40] 임상 연구를 진행하여 임상적 유용성 및 안전성을 분석한 결과,

- 신청품의 효과는 신청품(3.5㎎/㎏)-위약 연장 시험에서 유지되었으며 약 75%의 환자가 위약 연장 기간에도 재발이 일어나지 않았고, 초기 2년 치료 후 추가 치료하는 것은 임상적으로 효능이 개선되지 않았음
  - 그룹 간(CC 7㎎/㎏ vs CP 3.5㎎/㎏, CP 3.5㎎/㎏ vs PC 3.5㎎/㎏)

		n	Hazard Rrtio(95% CI)	interaction p-value
연간 재발률 (ARR)	Overall	870	0.42 (0.33-0.52)	-
	HRA	261	0.32 (0.22-0.47)	0.0683
	non-HRA	609	0.49 (0.37-0.65)	
	HRA+DAT	289	0.33 (0.23-0.48)	0.1062
	non-HRA+DAT	581	0.49 (0.37-0.65)	
누적되는 새로운 T1 Gd+ 병변	Overall	847	0.097 (0.070-0.134)	-
	HRA	253	0.087 (0.052-0.144)	0.4192
	non-HRA	594	0.108 (0.072-0.162)	
	HRA+DAT	281	0.077 (0.046-0.128)	0.1551
	non-HRA+DAT	566	0.120 (0.080-0.181)	

39) Giovannoni G. et al. Mult Scler. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. 2018 Oct;24(12):1594-1604

40) 연구 디자인

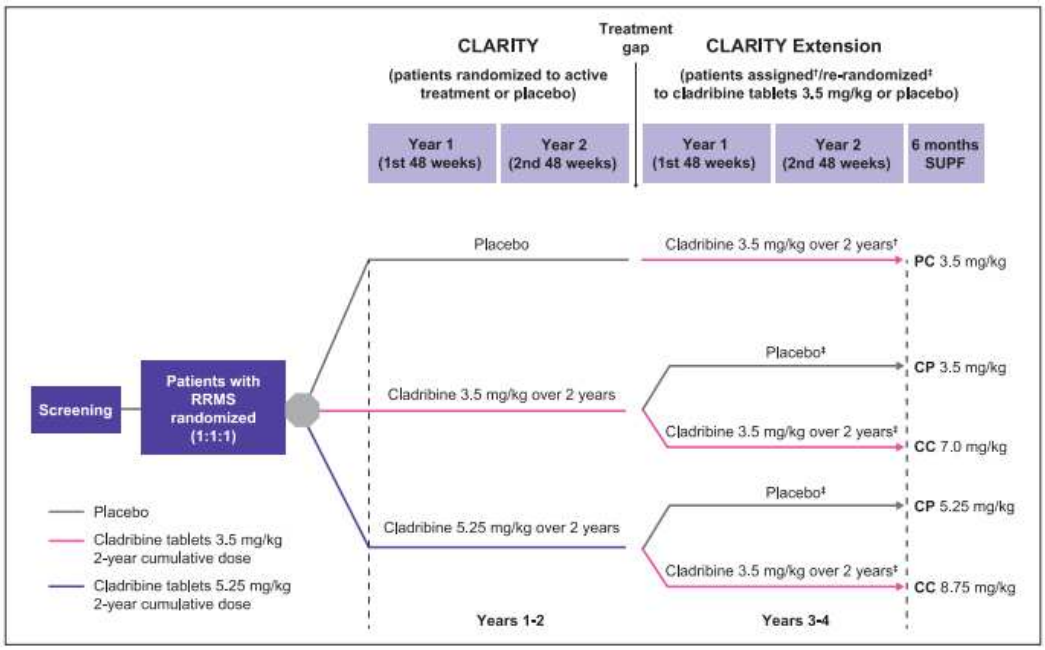


Figure 1. Study design. Each short course of treatment comprised one or two 10-mg cladribine tablets taken once daily for four or five consecutive days or an equivalent number of matching placebo tablets. There was a variable interval between the treatment periods in the CLARITY and Extension studies.
CP 3.5 mg/kg: cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY followed by placebo in CLARITY Extension; CP 5.25 mg/kg: cladribine tablets 5.25 mg/kg in CLARITY followed by placebo in CLARITY Extension; CC 7 mg/kg: cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY followed by cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY Extension; CC 8.75 mg/kg: cladribine tablets 5.25 mg/kg in CLARITY followed by cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY Extension; PC 3.5 mg/kg: placebo in CLARITY followed by cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY Extension; SUPF, supplemental follow-up.

연간재발률, 재발이 없는 환자 비율, 처음 재발까지의 시간, 3개월 확정된 EDSS 진행도까지의 시간 등 임상지표에서 유의한 차이가 없었음[41)]

- 위약-신청품(3.5㎎/㎏) 군에서 유일하게 연간재발률이 0.10으로 상대적 감소는 60.7%으로 나타남(p<0.0001)

- 일반적인 부작용은 두 군 간 유사하였으나 림프구 감소증(Gr≧3)은 신청품 투여군에서 위약군에 비해 더 빈번하게 발생하였으며, 신청품 투여군은 연장 시험에서 위약을 투여 시 90% 이상의 심각한 림프구 감소증(Gr≧3)이 등급 0~1로 완화되었음

(5) 학회의견

○ 관련 학회[42)]에 의하면, 다발경화증은 후기 잦은 재발로 인한 장애의 축적을 막기 위해 빠른 2차 치료제 적용이 반드시 필요하며, 1차 단계로 투여하는 약제들은 신청품의 대체약제가 될 수 없으며 임상 결과를 기반으로 하였을 때 2차 약제로서 대체가 가능할 것으로 제시하며, 2차 약제로서 fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, mitoxantrone을 제시함

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “재발 이장성 다발성 경화증의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 ‘재발성 다발성 경화증의 치료’에 허가 받은 alemtuzumab, fingolimod 등 재되어 있는 점 등을 고려 시약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 아니함

41) 임상적 효과 변수에 대한 그룹 간 분석(식약처 허가사항 고려)

Group 1 vs Group 2	CC 7 mg/kg (n=186) vs CP 3.5 mg/kg (n=98)	CP 3.5 mg/kg (n=98) vs PC 3.5 mg/kg (n=244)
Annualized relapse rate		
Relative reduction (%)	35.34	31.5
Relative risk(97.5% CI)	0.65 (0.39-1.08)	0.68 (0.42-1.11)
p value	0.059	0.078
Proportion of patients qualifying relapse-free		
Odds ratio(97.5% CI)	1.41 (0.69-2.88)	1.27 (0.65-2.47)
p value	0.275	0.421
Time to confirmed 3-month EDSS progression		
Hazard ratio(97.5% CI)	0.62 (0.30-1.27)	0.91(0.48-1.71)
p value	0.134	0.728

42) 대한신경과학회([redacted]), ([redacted])

(7) 급여기준 검토결과(약제급여기준소위원회, 2019년 12월 20일)

구 분	세부인정기준 및 방법
[119] Cladribine 경구제 (품명: 마벤클라드정)	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 투여 대상: 재발 이장성 다발성경화증(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) 환자로서 1차 치료제(인터페론 베타 등) 투여 후 치료 실패 또는 불내성인 환자이며 외래 통원이 가능한(걸을 수 있는) 18세 이상의 성인 나. 투여 기간: 허가사항 용법·용량의 2차 연도 치료 과정까지 인정 다. 투여 방법: 단독 요법

* 세부사항 고시 행정예고 의견수렴 과정에서 문구가 일부 수정·변경될 수 있음

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ (수재 현황) 신청품은 A7국가 중 미국, 영국, 독일, 이탈리아, 스위스에 등재되어 있음

○ 제외국 평가결과

- 신청품은 PBAC, CADTH, NICE, SMC에서 급여를 권고하고 있음