실반트주 100,400 밀리그램 ((주)한국얀센)

가. 약제 정보

<table>
<tr><th>구 분</th><th>내 용</th></tr>
<tr><td>심의 대상 구분</td><td>결정신청</td></tr>
<tr><td>주성분 함량</td><td>Siltuximab 100,400밀리그램</td></tr>
<tr><td>제형 및 성상</td><td>흰색 동결건조 고체가 무색 투명한 유리바이알에 든 주사제</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td>인체면역결핍바이러스 (HIV) 음성 및 제8형 인체헤르페스바이러스 (HHV-8) 음성인 다발성 캐슬만병 환자의 치료</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td>이 약은 매 3주마다 11mg/kg을 1시간 이상에 걸쳐 정맥 주입하며 치료 실패 전까지 투여한다.(사용상의 주의사항 7. 적용상의 주의 참고)
이 약의 치료 첫 12개월 동안과 그 이후 투여 3주기 마다 매 용량 투여 전에 혈액학적 검사가 수행되어야 한다. 이 약의 투여 이전에 표 1에 기술된 치료 기준이 만족되지 못할 경우 치료를 미루는 것을 고려해야 한다. 용량 감소는 권고되지 않는다.

표 1. 치료 기준
<table><tr><td>검사 항목</td><td>이 약 첫 투여 전에 만족해야 할 요건</td><td>재투여 기준</td></tr><tr><td>절대호중구수 (ANC)</td><td>≥ 1.0 × 10^9/L</td><td>≥ 1.0 × 10^9/L</td></tr><tr><td>혈소판 수</td><td>≥ 75 × 10^9/L</td><td>≥ 50 × 10^9/L</td></tr><tr><td>헤모글로빈[a]</td><td>< 170 g/L</td><td>< 170 g/L</td></tr></table>[a] 이 약은 다발성 캐슬만병 환자에서 헤모글로빈 수치를 증가시킬 수 있다.

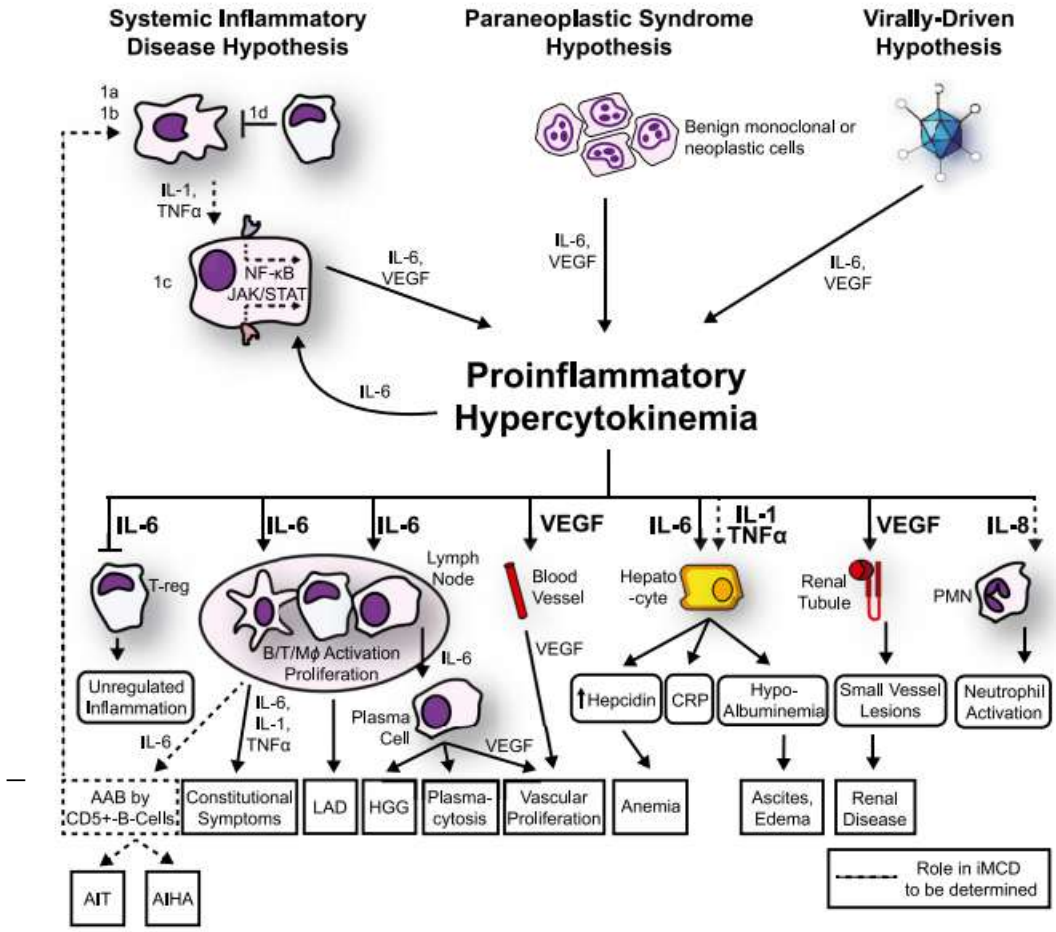
환자가 중증 감염이 있거나 다른 중증 비혈액학적 독성이 있는 경우 이 약의 치료를 보류해야 하며 회복 이후에 같은 용량으로 재시작할 수 있다.
환자가 이 약의 주사와 관련하여 중증 주입 관련 반응, 아나필락시스, 중증 알레르기 반응 또는 사이토카인 분비 증후군을 보이면 이 약의 추가 투여는 중단되어야 한다.
이 약의 투여 첫 48주 동안 이 약과 관련된 독성 때문에 2번을 초과하는 투여 연기가 있었다면 이 약의 중단이 고려되어야 한다.</td></tr>
<tr><td>의약품 분류</td><td>421, 항악성종양제</td></tr>
<tr><td>품목허가일</td><td>2015년 12월 02일</td></tr>
</table>

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 다발성 캐슬만병[1)2)3)]

- 다발성 캐슬만병은 전신에서 나타나는 양성 림프증식성 장애로, 주기적인 증상 악화(flare)를 나타냄. 증상 악화시 림프절 비대, 간/비장비대와 함께 염증반응이 나타남. 다발성 캐슬만병 환자들의 증상은 발열, 빈혈, 극심한 피로 등을 특징으로 함.
- 주로 IL-6의 과다생성으로 인하여 증상이 나타나는 것으로 알려져 있으며, 림프절 증식, 빈혈 및 혈구감소, 염증표지자 증가, 저알부민혈증, 고감마글로불린혈증, 말단 부종을 동반한 체액 저류, 복수 등이 나타남.

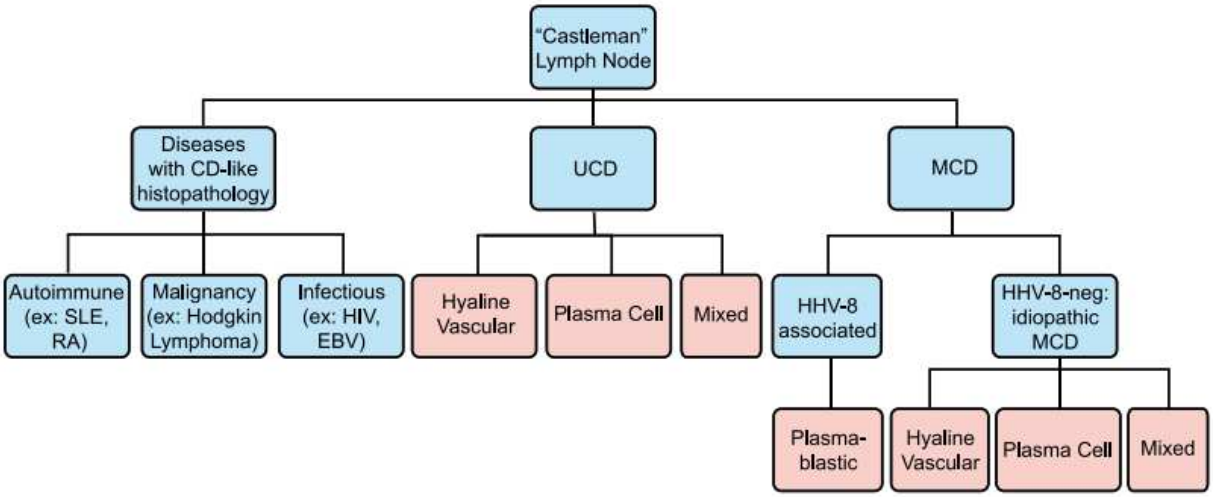


1) Williams Hematology, 9e, 2016

2) Fajgenbaum et al, HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy, Blood. 2014;123(19):2924-2933

3) van Rhee F, Stone K, Szmania S, Barlogie B, Singh Z. Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy. Clin Adv Hematol Oncol. 2010;8(7):486-498.

- 캐슬만병은 전신의 림프절 비대가 일어나는 다발성 캐슬만병(Multicentric Castleman Disease, MCD)과 단일 림프절의 비대가 일어나는 단일중심 캐슬만병(Unicentric Castleman Disease, UCD)로 나눌 수 있음.
    - 단일중심 캐슬만병의 경우 수술적 치료로 완치에 가까운 결과를 나타낼 수 있으나 다발성 캐슬만병은 스테로이드, 항암화학치료 등의 전신치료를 필요로 하며 완치가 어려움.



- 다발성 캐슬만병은 다시 HHV-8양성 여부에 따라 분류하며, HHV-8 양성일 경우 HHV-8 관련 다발성 캐슬만병으로, HHV-8음성일 경우 원인을 알 수 없는 특발성 다발성 캐슬만병(idiopathic Multicentric Castleman Disease, iMCD)으로 나눌 수 있음.
    - HHV-8(Human Herpes Virus 8, Kaposi Sarcoma Virus)는 HIV 감염 환자에서 자주 발견되며, HHV-8의 유전자는 IL-6 유사체를 인코딩하여 다발성 캐슬만병의 증상을 나타냄,
    - 신청품의 대상환자는 HIV 및 HHV-8 음성 환자로, 림프절 비대 및 IL-6 과다 생성의 원인이 명확하지 않음.
- 다발성 캐슬만병 환자의 증상은 호전과 악화를 반복함. 점증적으로 증상이 진행되며, 때때로 나타나는 중증의 증상악화(flare)시 신장부전, 호흡부전, 패혈증 등으로 사망에 이를 수 있음.

○ 다발성 캐슬만병 진단

- 캐슬만병은 질환 자체가 매우 희귀하며, 질환만의 특이적인 증상이나 조직학적 특징이 존재하지 않고, 그 증상이 감염이나 자가면역질환, 악성림프종 등의 증상과 유사하기 때문에 진단하기 어려움[4)5)].
- HIV 음성 및 HHV-8 음성 다발성 캐슬만병은 다음을 만족시 확진 됨[6)].
  - 림프절 생검을 통해 캐슬만병의 특징을 가지는지 조직학적 검사
  - 여러 림프절의 비대
  - 말초 혈액 검사에서 HHV-8 음성 또는 림프절 조직 LANA-1 음성
  - 캐슬만 병과 유사한 조직학적 특징을 가지는 다른 질환(전신 홍반성 루푸스, 악성 림프종 등)이 아닌지 확인.

4) van Rhee F, Stone K, Szmania S, Barlogie B, Singh Z. Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy. Clin Adv Hematol Oncol. 2010;8(7):486-498.

5) Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS.(2014) HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. Blood. 2014 May 8;123(19):2924-33

6) Ask the hematologists: Treatment of Castleman Disease, published on 2015. 2. 27, American Society of hematology http://www.hematology.org/Thehematologist/Ask/3738.aspx

– 최근 발표된 특발성 다발성 캐슬만병의 진단 기준은 아래와 같음[7].

Table 2. Consensus diagnostic criteria for iMCD

I. Major Criteria (need both):
1. Histopathologic lymph node features consistent with the iMCD spectrum (Figure 5). Features along the iMCD spectrum include (need grade 2-3 for either regressive GCs or plasmacytosis at minimum):
Regressed/atrophic/atretic germinal centers, often with expanded mantle zones composed of concentric rings of lymphocytes in an "onion skinning" appearance
FDC prominence
Vascularity, often with prominent endothelium in the interfollicluar space and vessels penetrating into the GCs with a "lollipop" appearance
Sheetlike, polytypic plasmacytosis in the interfollicular space
Hyperplastic GCs
2. Enlarged lymph nodes (≥1 cm in short-axis diameter) in ≥2 lymph node stations
II. Minor Criteria (need at least 2 of 11 criteria with at least 1 laboratory criterion)
Laboratory*
1. Elevated CRP (>10 mg/L) or ESR (>15 mm/h)†
2. Anemia (hemoglobin <12.5 g/dL for males, hemoglobin <11.5 g/dL for females)
3. Thrombocytopenia (platelet count <150 k/μL) or thrombocytosis (platelet count >400 k/μL)
4. Hypoalbuminemia (albumin <3.5 g/dL)
5. Renal dysfunction (eGFR <60 mL/min/1.73m^2) or proteinuria (total protein 150 mg/24 h or 10 mg/100 ml)
6. Polyclonal hypergammaglobulinemia (total γ globulin or immunoglobulin G >1700 mg/dL)
Clinical
1. Constitutional symptoms: night sweats, fever (>38°C), weight loss, or fatigue (≥2 CTCAE lymphoma score for B-symptoms)
2. Large spleen and/or liver
3. Fluid accumulation: edema, anasarca, ascites, or pleural effusion
4. Eruptive cherry hemangiomatosis or violaceous papules
5. Lymphocytic interstitial pneumonitis
III. Exclusion Criteria (must rule out each of these diseases that can mimic iMCD)
Infection-related disorders
1. HHV-8 (infection can be documented by blood PCR, diagnosis of HHV-8–associated MCD requires positive LANA-1 staining by IHC, which excludes iMCD)
2. Clinical EBV-lymphoproliferative disorders such as infectious mononucleosis or chronic active EBV (detectable EBV viral load not necessarily exclusionary)
3. Inflammation and adenopathy caused by other uncontrolled infections (eg, acute or uncontrolled CMV, toxoplasmosis, HIV, active tuberculosis)
Autoimmune/autoinflammatory diseases (requires full clinical criteria, detection of autoimmune antibodies alone is not exclusionary)
1. Systemic lupus erythematosus
2. Rheumatoid arthritis
3. Adult-onset Still disease
4. Juvenile idiopathic arthritis
5. Autoimmune lymphoproliferative syndrome
Malignant/lymphoproliferative disorders (these disorders must be diagnosed before or at the same time as iMCD to be exclusionary):
1. Lymphoma (Hodgkin and non-Hodgkin)
2. Multiple myeloma
3. Primary lymph node plasmacytoma
4. FDC sarcoma
5. POEMS syndrome‡
Select additional features supportive of, but not required for diagnosis
Elevated IL-6, sIL-2R, VEGF, IgA, IgE, LDH, and/or B2M
Reticulin fibrosis of bone marrow (particularly in patients with TAFRO syndrome)
Diagnosis of disorders that have been associated with iMCD: paraneoplastic pemphigus, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, autoimmune cytopenias, polyneuropathy (without diagnosing POEMS‡), glomerular nephropathy, inflammatory myofibroblastic tumor

B2M, β-2-microglobulin; CMV, cytomegalovirus; CTCAE, common terminology for adverse events; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GC, germinal center; IHC, Immunohistochemistry; LANA-1, latency-associated nuclear antigen; LDH, lactate dehydrogenase.

*We have provided laboratory cutoff thresholds as guidance, but we recognize that some laboratories have slightly different ranges. We suggest that you use the upper and lower ranges from your particular laboratory to determine if a patient meets a particular laboratory Minor Criterion.

†Evaluation of CRP is mandatory and tracking CRP levels is highly recommended, but ESR will be accepted if CRP is not available.

‡POEMS is considered to be a disease "associated" with CD. Because the monoclonal plasma cells are believed to drive the cytokine storm, we do not consider it iMCD, but rather "POEMS-associated MCD."

7) Fajgenbaum et al, International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease, Blood, 23 Mar 2017, Vol. 129, No. 12

○ 치료[8)9)10)]

- 단일중심 캐슬만병은 수술적 절제로 완치가 가능하나, 다발성 캐슬만병은 완치가 어려우며, 증상 조절을 위하여 스테로이드, 항암화학치료 등의 전신치료를 시행함.
- HIV 또는 HHV-8 양성일 경우 항바이러스제를 사용할 수 있음.
- 허가사항에 HIV 음성 및 HHV-8 음성인 다발성캐슬만병이 명시된 표준치료법은 신청품이 유일함[11)].
- 증상 활성이 있는(active disease) HIV음성, HHV-8 음성인 다발성 캐슬만병 환자에게 신청품 또는 rituximab이 1차 치료제로 권고되고 있으며, 불응성, 진행성 캐슬만 환자에게 etoposide, vincristine, liposomal doxorubicin 등의 단일요법 또는 CHOP, CVAD, CVP등의 복합 항암화학요법이 권고됨.
- 스테로이드, 림프종성 항암치료 등으로 완전관해 반응을 얻을 수 있음이 보고되어 있으나 case series 등의 낮은 근거수준의 결과만 존재하며, 치료 효과가 오래가지 못하고, 투약 중단/완료시 증상이 재발함.
- 이 외에 자가면역반응 및 염증반응을 줄일 수 있는 면역치료제 또는 표적치료제 등의 사용 경험이 보고되어 있음.
- 보고된 현행 치료는 아래와 같음.
  - Corticosteroids: prednisolone
  - 세포독성 화학치료: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone(CHOP), cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone(CVAD)
  - 면역치료제: rituximab, anti IL-6 치료제(tocilizumab)
  - 면역조절제: thalidomide, lenalidomide
  - 항바이러스제: ganciclovir
  - 표적치료제: bortezomib
  -

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

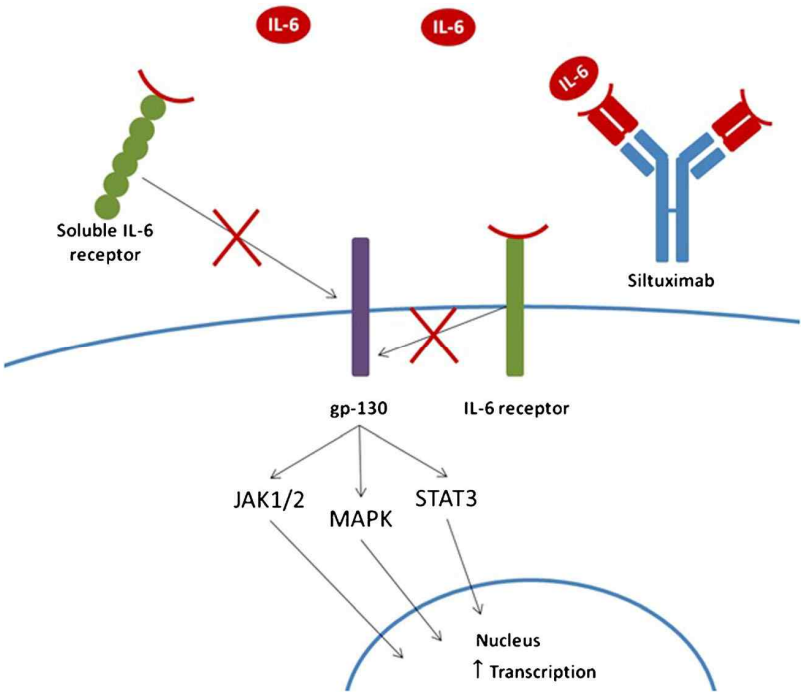
9) Soumerai et al, Diagnosis and Management of Castleman Disease, Cancer control, 266 Cancer Control October 2014, Vol. 21, No. 4

10) Rhee et al, Castleman Disease in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Assessment, and Therapy, Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 8, 2010

11) 단, 일본은 tocilizumab이 다발성 캐슬만병에 허가되어 있음. 그 외 국가는 허가 내역 없음.

(2) 약제 특성

○ 신청품은 다발성 캐슬만병 환자에게서 과잉 생산된 IL-6을 불활성화하여 증상을 완화시키는 단일클론항체임[12]. 과잉 생산된 IL-6는 B림프구와 형질세포(plasma cell)의 성장을 촉진시켜 캐슬만병 환자의 림프절을 비대화시키고 자가면역반응과 염증 반응을 일으키는데[13][14], 신청품은 이러한 IL-6의 작용을 차단하는 표적항암제임.[15].



(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 교과서상 다발성 캐슬만병에 표준화된 치료법은 없으나, 신청품의 연구 결과 또는 IL-6 관련 치료가 언급되어 있으며[16][17], 임상 가이드라인에서 증상 활성의(active disease) HIV음성, HHV-8음성 캐슬만병 환자에게 신청품이 사용되도록 추천되고 있음[18].

---

12) Cavis et al, Clinical development of siltuximab, Curr Oncol Rep(2015) 17:29

13) Rhee et al, Castleman Disease in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Assessment, and Therapy, Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 8, 2010

14) Fajgenbaum et al, HHV-8-negative, idiopathicc multicentric castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy, Blood(2014), volume123, number19.

15) Rhee et al, Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, Lancet Oncol 2014; 15: 966-74

16) Williams Hematology 9e, 2016

17) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e

18) NCCN guidelines. B-cell lymphomas, version3. 2017

(4) 임상시험 결과

▢ 신청품의 임상문헌으로 무작위배정 위약대조 임상시험 1편, 관찰연구 1편의 총 2편을 검토함.

○ 18세 이상으로, 림프절 생검을 통하여 다발성 캐슬만병을 확진받았으며, HIV 음성, HHV-8 음성이고, 캐슬만병으로 인하여 grade 1 이상의[19] 증상이 있는 환자(n=79)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검하여 위약군과 신청품군을 관찰한 결과[20],

- 1차평가지표인 지속적인 종양과 증상반응(durable tumour and symptomatic response)[21]은 신청품군(n=53)에서 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%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%)]으로 두 군간 종양 반응률의 차이는 33.9%p(95%CI 11.1-54.8, p=0.0022)로 나타남. 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 Ratio는 0.418(95% CI 0.214-0.815, p=0.0084)로 나타남.

○ 단일군 2상 시험으로서, 용량결정 1상 시험의 연장 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[22],

---

19) National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0(NCI-CTCAE 4.0) 기준

20) 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

21) 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.

- 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.

(5) 학회 의견

○ 관련 학회 의견으로[23] 신청품은 국내에서 유일하게 해당 적응증에 대해 허가 받은 약제이며, 해당 적응증을 대상으로 시행한 유일한 다국가 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험연구를 근거로, 임상적 효과 및 안전성에서 임상적 유용성이 기대되어 NCCN 가이드라인상 권고되는 약제임. 약제 중단시 재발하여 악화되므로 지속적인 투여가 필요함.

(6) 진료상 필수 여부

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

22) 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

23) 대한혈액학회([redacted]), 대한항암요법연구회([redacted]), 대한암학회([redacted]), 한국임상암학회([redacted])

(7) 급여기준 검토 결과

○ 제 107차 암질환심의위원회 (일자: 2017년 07월 12일)

39. 기타 암

연번	대상질환	항암요법
17	다발성 캐슬만병	siltuximab ·투여대상: 인체면역결핍바이러스(HIV) 음성 및 제8형 인체헤르페스바이러스(HHV-8) 음성인 증상이 있는 다발성 캐슬만병 · 투여단계: 1차 이상 · 투여요법: P, S ※ IL-6 표적 치료 경험이 있거나 림프종을 동반한 환자 제외

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 미국, 영국, 독일, 이태리의 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

- pCODR은 약가 인하등을 통한 비용효과성 개선을 조건으로 급여할 수 있다고 평가하였으며, PBAC, NICE, SMC의 평가결과는 없음.