

약제 요양 급여의 적정성 평가 결과

Eribulin mesylate 1mg/2ml
(할라벤주, 한국에자이(주))

제형, 성분함량 :

- 1병 중 eribulin mesylate 1mg

효능 효과 :

- 안트라사이클린계와 탁산계 약물을 포함한 최소 두 가지의 화학요법 치료를 받은 적이 있는 국소 진행성 혹은 전이성 유방암 환자의 단일 치료 요법

약제급여평가위원회 심의일

2013년 제6차 약제급여평가위원회 : 2013년 6월 20일

- 암질환심의위원회 심의일: 2013년 2월 27일

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

가. 평가 결과

비급여

- 신청품은 “안트라사이클린계와 택산계 약물을 포함한 최소 두 가지의 화학요법 치료를 받은 적이 있는 국소 진행성 혹은 전이성 유방암 환자의 단일 치료 요법”에 허가받은 약제로, TPC군¹⁾과 비교시 OS 등의 임상적 효과가 유의하게 개선되었으나, 경제성평가 결과 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하므로, 비급여함

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “안트라사이클린계와 택산계 약물을 포함한 최소 두 가지의 화학요법 치료를 받은 적이 있는 국소 진행성 혹은 전이성 유방암 환자의 단일 치료 요법”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가 및 공고된 vinorelbine, gemcitabine, capecitabine, taxanes, anthracyclines (doxorubicin) 등이 등재되어 있어, 대체가능성을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 non-taxane microtubule dynamics inhibitor로서 다른 antimicrotubule 항암제에 저항성을 보이는 암세포에 활성을 보이는 cytotoxic 항암제²⁾로서 전이성 유방암에 사용되는 약제로 추천되고 있음
 - 전이성 유방암에 1군 항암제, 2군 항암제의 단독 또는 병용요법이 요양급여 인정³⁾ 및 권고⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾되고 있으나, 독성 및 용량감량의 문제로 환자의 상태가 생명을 위협하거나 매우 심한 증상이 있는 경우 외에는 단일요법이 선호됨¹⁰⁾¹¹⁾이 언급되고 있고, 학회¹²⁾에서도 3차 이상의 치료에 있어서 단독요법이 선호됨을 회신함.
- 신청품의 적응증에 해당하는 3차 항암화학요법 단계의 표준치료는 없음¹³⁾¹⁴⁾
- 이전에 Anthracycline과 taxane을 포함한 2-5개의 항암화학요법을 투여 받은 경험이 있고, 2개 이상의 항암화학요법을 국소재발성 및 전이성 유방암에 투여받은 환자(n=762)를 대상, 의사의 선택요법(treatment of physician's choice, 이하 TPC)을 대조군으로 2:1 무작위 배정, open-label 다기관 3상 임상 시험¹⁵⁾을 수행한 결과,
 - 1차 효과지표인 median OS¹⁶⁾는 55% 사망시 임상시험 결과(A) 및 EMA와 FDA의 요청에 따라 77% 사망시의 updated된 결과(B) 모두 신청품이 TPC군 대비 유의하게 연장되었음(A:13.1개월 vs 10.6개월; HR=0.81; p=.041, B:13.2개월 vs 10.5개월; HR=0.81; p=.014)
 - 2차 효과지표인 median PFS¹⁷⁾는 independent review(A)¹⁸⁾에서 신청품이 TPC군 대비 유의한 차이를 보이지 못했으나, investigator review(B)¹⁹⁾에서는 유의하게 연

장됨(A: 3.7개월 vs 2.2개월; HR=0.87; p=.137, B: 3.6개월 vs 2.2개월; HR=0.76; p=.002)

- 2차 효과지표인 ORR²⁰⁾(CR+PR)은 independent review(A)와 investigator review(B)에서 신청품이 TPC군 대비 유의한 차이를 보임(A: 12% vs 5%; p=.002, B: 13% vs 7%; p=.028)
- 심각한 부작용은 신청품군 25%, TPC군 26% 발생했고, 부작용에 의한 치료 중지는 신청품군 13% TPC군 15% 발생함
- 이전에 Anthracycline과 taxane을 포함한 3개 이하의 항암화학요법을 전이성 유방암에 투여받은 일본인 환자(n=80)를 대상, 신청품 단독 투여 single-arm, open-label 다기관 2상 임상 시험²¹⁾을 수행한 결과,
 - 1차 효과지표인 ORR은 21.3%(95% CI 12.9–31.8)이고, 2차 효과지표인 median PFS는 3.7개월(95% CI 2.0개월–4.4개월), median OS는 11.1개월(95% CI 7.9개월–15.8개월)
 - Grade 3 또는 4의 부작용은 neutropenia(95.1%), leukopenia(74.1%), febrile neutropenia(13.6%), peripheral neuropathy(3.7%) 발생하였고, G-CSF 투여(25.9%), 부작용으로 인한 투여 중단은 7.4% 발생함.
- 이전에 Anthracycline과 taxane을 포함한 항암화학요법(median 4개)을 투여받은 전이성 유방암환자(n=103)를 대상, 신청품 단독 투여(1주기 21일 투여군 33명, 28일 투여군 70명) single-arm, open-label 다기관 2상 임상 시험²²⁾을 수행한 결과,
 - 1차 효과지표인 ORR은 13.6%(95% CI 7.6–21.8)이고, 세부그룹인 21일 투여군에서 14.3%(95% CI 4.0–32.7), 28일 투여군에서 10.2%(95% CI 3.8–20.8)임
 - 2차 효과지표인 median PFS는 2.6개월(range, 1일–453일), median OS는 9.0개월 (range, 15일–826일)임
 - Grade 3 또는 4의 부작용은 neutropenia(64%), leukopenia(18%), febrile neutropenia(4%), peripheral neuropathy(5%) 발생하였고, erythrocyte와 granulocyte growth factor 투여 함(53%, 50%)

○ 비용 효과성

- 국내 허가 및 공고상 전이성 유방암 3차 투여단계에 투여할 수 있는 약제로 1군 또는 2군 항암제 단독 또는 병용요법이 가능하나, 말기 유방암 환자의 3차 치료에 단독요법이 선호되고, 단독 요법 중 가이드라인, 암질환심의위원회의 결과 및 심사위원 자문 등을 고려, vinorelbine, gemcitabine, capecitabine, taxanes(paclitaxel, docetaxel), anthracycline(doxorubicin)을 대체약제로 선정함
- 신청품의 1주기 투약비용 및 투여기간²³⁾ 기준 투약비용은 ███ 원, ███ 원으로, 대체 약제 ███ 원~███ 원, ███ 원~███ 원 보다 고가임

- 신청품은 3상 임상시험에서 TPC군과의 직접비교 임상시험 결과 OS 등의 임상적 효과가 유의하게 개선되었고, 소요비용이 고가로 제약사에서 제출한 경제성 평가자료 검토결과, 모수적 방법을 이용하여 추정한 OS의 값이 분포에 따라 민감한 점 등을 고려 시 불확실성이 존재하므로, 비용효과성이 불분명함

○ 재정 영향

- 신청품의 대상 환자수²⁴⁾는 약 █명이고, 제약사 제출 예상사용량²⁵⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁶⁾은 1차년도에 약 █원, 3차년도에 약 █원이 되고, 대체약제의 대체로²⁷⁾ 재정소요금액²⁸⁾은 1차년도에 약 █원, 3차년도에 약 █원으로 증가될 것으로 예상됨²⁹⁾. 단, 제약사에서 제시한 예상사용량은 신청품의 예상 점유율을 1차년도 █%, 3차년도 █% 적용하여 과소 추정되었을 가능성성이 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 프랑스, 독일, 이태리, 영국에 등재되어있음.

Reference

- 1) TPC는 전이성 유방암에 쓰이는 요법(단독항암화학요법, 호르몬요법) 중 임상현장의 사용을 반영하고자, 의사가 환자별로 선택한 약제를 대조군으로 하며, 선택비율로 약제들이 선택됨.

assigned (n)	TPC
treated (n)	
	254
	247
	238(96%) chemotherapy
	61(25%) vinorelbine
	46(19%) gemcitabine
	44(18%) capecitabine
	38(15%) taxanes
	24(10%) anthracyclines
	25(10%) other chemo Tx
	9(4%) hormonal therapy

- 2) Perry's The Chemotherapy Source Book, 5e Chapter 32: Breast Cancer
3) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험심사평가원 공고 제 2013-65호(2013.5.1시행) I. 항암화학요법 9. 유방암
4) Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9e Chapter 106: Malignant Tumors of the Breast
5) AHFS DRUG INFORMATION (2013)
6) Perry's The Chemotherapy Source Book, 5e Chapter 32: Breast Cancer
7) NCCN, v2,2013, Breast cancer
8) NCI(National Cancer Institute) Breast Cancer Treatment
9) Cardoso et al, Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol (2012) 23 (suppl 7): vii11-vii19. doi: 10.1093/annonc/mds232
10) AHFS DRUG INFORMATION (2013)
11) Cardoso et al, Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol (2012) 23 (suppl 7): vii11-vii19. doi: 10.1093/annonc/mds232
12) 한국유방암학회 [REDACTED]
13) AHFS DRUG INFORMATION (2013)
14) Cardoso et al, Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol (2012) 23 (suppl 7): vii11-vii19. doi: 10.1093/annonc/mds232
15) Cortes et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet. 2011 Mar 12; 377(9769):914-23.
16) overall survival
17) progression-free survival
18) independent review는 investigator에 의해 제공된 imaging data(CT, MRI, nuclear medicine bine scans, photograph, X-ray)를 이용하여 독립적인 검토자가 종양반응평가를 함
19) investigator review는 임상시험 수행자가 종양반응평가를 수행(imaging 자료 및 임상적으로 판단)
20) objective response rate
21) Aogi et al. A phase II study of eribulin in Japanese patients with heavily pretreated metastatic

breast cancer Annals of Oncology 2012;23:1441.1448

- 22) Vahdat et al. Phase II Study of Eribulin Mesylate, a Halichondrin B Analog, in Patients With Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane J Clin Oncol 2009;27:2954-2961.
- 23) 신청품의 3상 임상 시험에서 대체약제별 투여기간(중앙값)을 반영
- 24) 제약사 제출 예상 환자수 기준
- 25) 제약사제출 예상사용량

구분	2013년	2014년	2015년	2016년	2017년
예상사용량 (vial)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

- 26) 절대재정소요금액 = 제약사제시 예상사용량 × 신청약가
- 27) 임상시험의 대체약제간 사용 보정비중이 신청품 등재 후 청구비중과 동일하다고 가정함
- 28) 재정증감액 = 제약사 제시 년도별 예상사용량 × (신청품의 투약비용 - 대체약제의 임상시험 비율 보정 투약비용)
- 29) 대체약제별 청구비중 등에 따라 변동 가능