약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Vemurafenib, 240mg

(젤보라프정, (주)한국로슈)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 정 중 vemurafenib 240mg

☐ **효능 효과 :**

- $BRAF^{V600E}$ 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의**

2013년 제4차 약제급여평가위원회 : 2013년 04월 18일

2013년 제7차 약제급여평가위원회 : 2013년 07월 18일 (재평가)

- 암질환심의위원회 심의일: 2013년 01월 16일

※ 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

□ 1차 심의결과(2013년 제4차 약제급여평가위원회)

○ 비급여

- 신청품은 “$BRAF^{V600E}$ 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종”에 허가받은 경구제로 동 약제와 관련된 행위가 신의료기술평가대상으로 심의되어 해당 행위에 대한 평가가 종료되기 전까지 해당 약제의 요양급여 적정성 여부 평가가 곤란함.

□ 최종결과(2013년 제7차 약제급여평가위원회)

○ 비급여

- 신청품은 “$BRAF^{V600E}$ 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종”에 허가받은 경구제로 dacarbazine 대비 전반적 생존률 및 무진행 생존률의 개선을 보였으나, 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하므로 비급여함

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “$BRAF^{V600E}$ 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종”에 허가받은 약제로, 현재 ‘악성 흑색종’에 허가 받은 dacarbazine 등이 등재되어 있는 점 등을 고려시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 BRAF[1] V600E[2] 돌연변이에 높은 선택성을 가지는 ATP[3] 경쟁적 저해제로서 암세포의 cell cycle arrest 및 세포 괴사를 유도[4]하는 경구제임.
- 신청품은 교과서 및 가이드라인에서 BRAF1) V600E[2] 돌연변이에 높은 선택성을 가져 BRAFV600E 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자에게 표적치료제로서 권고되고 있음[5][6][7][8].
- 전이성 흑색종은 일반적으로 완치가 불가능하고 치료 목표는 대개 고식적 치료임. 가이드라인[7]에 의하면 치료제 선택은 BRAF mutation 여부, 질병의 진행 속도, 종양 관련 합병증 유무 등을 고려하여 이루어짐. 신청품은 BRAF mutation 환자에 대한 표적항암 치료제로 교과서[5] 및 가이드라인[7][8]에 언급되어 있음[9].
- 신청품은 BRAF V600E 돌연변이 환자에게 치료 개시 후 수일-수주 후에 반응을 보이며, 반응률은 40-50% 정도임. 또한 중간 반응 기간(median duration of response)은

5-6개월 정도임[7].

- 과거에 치료 경험이 없는 BRAF V600E 돌연변이를 갖는 수술이 불가능한 stage IIIC 또는 IV 흑색종 환자(n=675)를 대상으로 12개월간의 다기관, 무작위 3상 임상시험을 수행한 결과[10], 전반적 생존률(overall survival) 및 무진행 생존률(progression free survival)은 신청품 투여군에서 dacarbazine 투여군 대비 유의하게 개선되었음(HR 0.37[0.26-0.55], p<0.001-OS, HR 0.26[0.20-0.33], p<0.001-PFS).

- 과거에 치료 경험이 있는 BRAF V600E 돌연변이를 갖는 전이성(stage IV) 흑색종 환자(n=132)를 대상으로 20개월간의 다기관, 2상 임상시험을 수행한 결과[11], 전반적 반응률(confirmed overall response rate)은 53%(95% CI, 44-62), 반응 지속 기간 중앙값(median duration of response)은 6.7 months(95% CI, 5.6-8.6), 무진행 생존 기간 중앙값(median progression free survival)은 6.8 months(95% CI, 5.6-8.1), 전반적 생존 기간 중앙값(median overall survival)은 15.9 months(95% CI, 11.6-18.3)이었음.

- 신청품 투여로 인한 매우 흔한 이상 반응[12]은 피부 편평세포암[13], 기침, 위장관계 이상반응[14], 피부 및 피하조직 이상반응[15], 근골격계 및 결합조직 이상반응[16], GGT[17] 증가 등임[18].

○ 비용 효과성

- 'BRAF^{V600E} 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종'에 허가받은 약제는 없으며, 악성 흑색종에 허가 받은 약제와「암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」및 가이드라인7)에서 언급되어 있는 악성 흑색종 치료 약제들(dacarbazine, vinblastine + cisplatin + dacarbazine, cisplatin + dacarbazine + carmustine(비급여) + tamoxifen 요법 등)과 소요비용을 비교함.

- 신청품의 1일 투약비용은 [redacted]원이고, 대체약제의 1일 투약비용은 [redacted]-[redacted]원임.

○ 재정 영향[19]

- 신청품의 대상 환자수는 약 [redacted]명이고[20], 제약사 제출 예상사용량[21]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 1차년도 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이 예상됨.

  ■ 다만, 신청품의 대상 환자수 및 연간 투여일수 등에 따라 재정영향은 변동할 수 있음[22][23].

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 스위스 등에 등재되어 있음.

Reference

1) MAP kinase pathway를 구성하는 경로로서, 변이가 일어날 경우 세포 분열과 관련한 유전자 전사 인자가 활성화 됨.
2) 점 돌연변이(T→A nucleotide change)에 의해 유발되는 아미노산의 대체(valine to glutamate amino acid substitution: V600E)를 의미함.
3) adenosine triphosphate
4) Inhibition of downstream ERK phosphorylation and celluar proliferation was detectable following vemurafenib treatment.
5) Principles & Practice of Oncology, 9e > Chapter 119. Cutaneous Melanoma
6) Harrison's Online(18th) > Chapter 87. Cancer of the skin
7) Melanoma: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version II. 2013.
8) Melanoma treatment PDQⓡ : National Cancer Institute at the National Institutes of Health. 05/16/2013.
9) 신청품은 dacarbazine 대비 전반적 생존율 및 무진행 생존률을 유의하게 개선시킴.
10) Chapman PB et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med 2011;364:2507-16.
11) Jeffrey A. et al. Survival in BRAF V600-Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. N. Engl. J. Med. 2012;366:707-14.
12) NCI-CTCAE v. 4.0 에 따라 보고된 이상반응
13) 피부편평세포암(cuSCC)이 매우 흔하게 보고되었으나, 대부분 국소절제로 치료되었음(신청품의 허가사항(사용상의 주의사항), 식품의약품안전처).
14) 설사, 구역, 구토, 변비
15) 광과민성 반응, 광선 각화증, 발진, 반점구진성 발진, 가려움증, 각화과다증, 홍반, 탈모, 피부건조, 일광화상
16) 관절통, 근육통, 팔다리 통증, 근골격 통증, 허리 통증
17) gamma-glutamyltransferase
18) 젤보라프정 240mg 품목허가증(사용상의 주의사항), 식품의약품 안전처
19) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
20) [redacted]
21) 제약사 제출 예상사용량 (1차년도: [redacted]정, 2차년도: [redacted]정, 3차년도: [redacted]정)
22) [redacted]
23) [redacted]