약제 요양급여의 적정성 평가 결과

clofarabine 20mg/20ml

(에볼트라주, ㈜젠자임코리아)

▢ **제형, 성분·함량 :**

- 1 바이알 중 clofarabine 20mg/20ml

▢ **효능 효과 :**

- 이전에 실시된 두 가지 이상의 타 치료법에 반응하지 않거나 재발한 경우로서 지속적인 관해를 유도할 다른 치료법이 없는 소아 환자의 급성 림프구성 백혈병의 치료. 처음 진단 당시 21세 이하인 환자들을 대상으로 안전성, 유효성이 평가되었다. 이는 완전 관해 유도에 근거한 것으로, 생존율 증가나 다른 임상적 유익성을 입증하는 무작위 임상시험은 수행되지 않았다.

▢ **약제 급여 평가 위원회 심의일**

2013년 제3차 약제급여평가위원회 : 2013년 3월 21일

※자문회의 결과 보고 : 2013년 제4차 약제급여평가위원회 : 2013년 4월 18일

- 암질환심의위원회 심의일 : 2012년 5월 30일

※ 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

□ 급여 (근거생산 조건부)

○ 신청품은 “이전에 실시된 두 가지 이상의 타 치료법에 반응하지 않거나 재발한 경우로서 지속적인 관해를 유도할 다른 치료법이 없는 소아 환자의 급성 림프구성 백혈병의 치료”에 사용하는 약제로, 관해에 도달하여 조혈모세포이식을 가능하도록 하였으나 현재 제출된 자료만으로는 비급여함이 타당함.

○ 다만, [redacted] 대상 질환이 생존을 위협할 정도의 심각한 질환으로 소수의 소아환자에 사용되는 약제의 특성상 충분한 임상시험(무작위 대조 임상시험) 결과가 확보되기 어려운 점 등을 고려하여, [redacted] ‘근거생산 조건부 급여’시 급여의 적정성이 있음

○ 조건부 급여를 위한 세부사항 등에 대해서는 보건복지부, 공단, 식약청을 포함한 전문가 자문회의에 위임토록 함

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “이전에 실시된 두 가지 이상의 타 치료법에 반응하지 않거나 재발한 경우로서 지속적인 관해를 유도할 다른 치료법이 없는 소아 환자의 급성 림프구성 백혈병의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 약이 등재되어 있지 않아 대체가능한 다른 치료법이 없는 것으로 판단되며 희귀질환 등 소수의 환자집단에 사용되나 현재 제출된 자료만으로는 ‘생존기간의 상당기간 연장 등 의미있는 개선’에 대한 근거가 미약하므로 진료상 반드시 필요한 약제 범주에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 Antimetabolites-Purine Analogs 계열로 DNA polymeras α를 저해하여 DNA chain의 elongation, synthesis, repair를 방해하며, ribonucleotide reductase 저해로 DNA biosynthesis를 막음[1]. 또한 Cytochrome C와 다른 proapoptotic factor를 방출시켜 세포사멸을 유도함[2].

- 이전에 2번 관해(2CR) 이후 재발한 환자의 경우 조혈모세포이식이 권고되며, 조혈모세포이식은 관해에 이를 경우 가능함[3)4)].

- 처음 진단 당시 21세 이하인, 2번 또는 차후의 재발성 /불응성 ALL환자(n=61)대상으로 Single arm, 다기관, 2상, Open label 임상시험을 수행한 결과 Total response rate(CR+CRp+PR[5])가 30%(n=18), overall responses rate(CR+CRp)은 20%(n=12)임[6].
  - Median duration of remission은 OR(CR+CRp)에 이른 환자는 29주, CR+CRp+PR에 이른 환자 9.7주임.
  - CR에 이른 환자 중 6명이 임상시험 기간 동안 생존하여 median survival time 도출이 되지 않았으며, 모든 환자의 overall survival은 13주(범위 1~89)임.
  - 61명중 9명이 신청품 투여 후 HSCT를 시행하였고, 7명이 CR(2명), CRp(2명), PR(3명)에 도달함. 이식을 받지 않은 4명의 환자는 신청품 투여 후 8주 또는 그 이상(8+, 12, 37+, 48주)동안 CR 또는 CRp상태 지속됨.
- 관해유도 치료에 여러 번 실패한 환자들의 경우, 조혈모세포 이식이 필수적이며 완치를 이룰 수 있음. 이를 위해서는 높은 관해율과 관해가 일정 기간 지속적으로 잘 유지되어야 하며, Clofarabine은 2상 임상시험을 통해 그 효과를 입증하였다는 관련학회 의견이 제출됨[7][8].

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항 및 급여기준(안)을 고려 시 대체가능한 약제는 없는 것으로 판단됨.
- 신청약제의 2주기 투약비용은 [redacted]임. 3주기 이상 투여 시 투약비용이 증가함.

○ 재정 영향 검토[9]

- 해당 적응증의 2011년도 대상 환자수는 [redacted]명이고[10], 신청품 도입 후 1차년도에 기존 환자가 모두 신청품의 대상 환자임과 1회 투여량 [redacted]을 적용한 (제약사 제출)예상사용량[11]을 기준으로 산출한 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[12]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, [redacted]
  - 의사의 판단에 따라 3주기 이상 투여 가능하므로 절대재정소요금액은 증가할 수 있음.

○ 제외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 이탈리아에 등재되어있음.

○ 위험분담제 적용

- 근거생산 조건부

Reference

1) Cancer principles and practice of oncology, 9th. Chapter 36. Antimetabolites

2) PDR.net

3) National Cancer Institute (PDQ) - Childhood Acute lymphoblastic leukemia treatment(PDQ)

4) Manual of pediatric hematology and oncology, Fourth edition.- 14.Leukemias : Comprehensive Cancer network recommendations for treatment of ALL relapse(Modified from Pui CH. NCCN pediatric acute lymphoblastic leukemia practice guidelines. Oncology 1996;10:1787-94, with perm ission)

5) Complete remission(CR) : 7명, CRs without platelet recovery(CRp) : 5명, Partial remissions(PR) : 6명

6) Sima Jeha et al. Phase II Study of Clofarabine in Pediatric Patients With Refractory or Relaps ed Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2006;24(12):1917-23

7) 대한혈액학회[redacted]

8) 대한암학회[redacted]

9) '동 재정소요금액은 '동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)'

10) [redacted] 상병으로 21세이하인 EDI 청구 환자수에 환자상태에 따른 비율 적용 X 2가지 이상의 요법에 재발성 불응성 환자비율 [redacted]% 적용 X 질환의 생존기간이 [redacted]임을 고려하여 신청품 도입[redacted]개월 전 환자만이 대상이 됨을 가정

(단위:명)	1차 관해	1차 재발	2차 관해	2차 재발	3차 관해	2차 불응	총 환자수
2011년 환자수							
2차 재발/불응 환자수							
월별 환자수							
신청품 도입 전 생존 환자수							

11) 제약사제출 예상사용량 (1차년도: [redacted]바이알, 2차년도[redacted]바이알, 3차년도 [redacted]바이알)

12) [redacted]/바이알 X 대상환자수 X[redacted]바이알/1회 X 1회/1일 X [redacted]일/1주기 X 2주기 대상환자수 1차년도 : [redacted]명, 2차년도 : [redacted]명, 3차년도: [redacted]명