

## 약제 요양급여의 적정성 평가 결과

eribulin mesylate (as eribulin 0.88mg) 1mg

(할라벤주, 한국에자이(주))

**제형, 성분·함량 :**

- 1병(2ml) 중 eribulin mesylate (as eribulin 0.88mg) 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**

**2014년 제2차 약제급여평가위원회 : 2014년 2월 6일**

- 암질환심의위원회 심의일: 2013년 2월 27일<sup>1)</sup>

※ 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

급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “안트라사이클린계와 탁산계 약물을 포함한 최소 두 가지의 화학요법 치료를 받은 적이 있는 국소 진행성 혹은 전이성 유방암 환자의 단일 치료 요법”에 허가받은 약제로, TPC군과 비교시 OS 등의 임상적 효과 개선이 인정되나, 대체약제 대비 소요비용이 고가이고 경제성평가 결과 비용효과적이지 않음.
- 다만, 정부의 중증질환 보장성 강화 시책에 따라 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려 시 제출된 비용효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음

## 나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “안트라사이클린계와 탁산계 약물을 포함한 최소 두 가지의 화학요법 치료를 받은 적이 있는 국소 진행성 혹은 전이성 유방암 환자의 단일 치료 요법”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적용증에 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 항암제<sup>2)</sup>로서 전이성 유방암에 사용되는 약제로 추천되고 있음
  - 전이성 유방암에 1군 항암제, 2군 항암제의 단독 또는 병용요법이 요양급여 인정<sup>3)</sup> 및 권고<sup>4)5)6)7)8)9)</sup>되고 있으나, 독성 및 용량감량의 문제로 환자의 상태가 생명을 위협하거나 매우 심한 증상이 있는 경우 외에는 단일요법이 선호됨<sup>10)11)</sup>이 언급되고 있고, 학회<sup>12)</sup>에서도 3차 이상의 치료에 있어서 단독요법이 선호됨을 회신함.
- 신청품의 적용증에 해당하는 3차 항암화학요법 단계의 표준치료는 없음<sup>13)14)</sup>
- 이전에 Anthracycline과 taxane을 포함한 2-5개의 항암화학요법을 투여 받은 경험

이 있고, 2개 이상의 항암화학요법을 국소재발성 및 전이성 유방암에 투여받은 환자(n=762)를 대상, 의사의 선택요법(treatment of physician's choice, 이하 TPC<sup>15</sup>)을 대조군으로 2:1 무작위 배정, open-label 다기관 3상 임상 시험<sup>16</sup>을 수행한 결과,

- 1차 효과지표인 median OS<sup>17</sup>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 PFS<sup>18</sup>는 independent review(A)<sup>19</sup>에서 신청품이 TPC군 대비 유의한 차이를 보이지 못했으나, investigator review(B)<sup>20</sup>에서는 유의하게 연장됨(A: 3.7개월 vs 2.2개월; HR=0.87; p=.137, B: 3.6개월 vs 2.2개월; HR=0.76; p=.002)
- 2차 효과지표인 ORR<sup>21</sup>(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 시험<sup>22</sup>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 전 이성 유방암환자(n=103)를 대상, 신청품 단독 투여(1주기 21일 투여군 33명, 28일 투여군 70명) single-arm, open-label 다기관 2상 임상 시험<sup>23</sup>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 투여함(53%, 50%)

### ○ 비용 효과성

- 국내 급여 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, 심사위원 자문 및 암질환심의위원회의 결과를 고려, vinorelbine, gemcitabine, capecitabine, taxanes(paclitaxel, docetaxel), anthracycline(doxorubicin)을 대체약제로 선정함
- 신청품의 1주기 투약비용 및 투여기간<sup>24)</sup> 기준 투약비용은 █원, █원으로, 대체 약제 █원~█원, █원~█원 보다 고가임
- 신청품은 3상 임상시험에서 TPC군과의 직접비교 임상시험 결과 OS 등의 임상적 효과 유의하게 개선되었고, 소요비용이 고가로 제약사에서 제출한 경제성평가자료 검토 결과, ICER값은 █(원/QALY)임

### ○ 재정 영향

#### 1) 신청약가 기준

- 신청품의 대상 환자수<sup>25)</sup>는 약 █명이고, 제약사 제출 예상사용량<sup>26)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>27)</sup>은 1차년도에 █원, 3차년도에 █원이 되고, 대체약제의 대체로<sup>28)</sup> 재정소요금액<sup>29)</sup>은 1차년도에 █원, 3차년도에 █원으로 증가될 것으로 예상됨<sup>30)</sup>. 단, 제약사에서 제시한 예상사용량은 신청품의 예상 점유율을 1차년도 █%, 3차년도 █% 적용하였고, 투여 cycle을 █주기(임상시험 median █주기)로 가정하여 과소 추정되었을 가능성성이 있음.

### ○ 제 외국 등재 현황

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

## Reference

- 1) 신청품은 재결정신청된 품목으로 2012년 기 결정신청 당시의 암질환심의위원회 검토 결과임.
  - 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 2013-209호(2014.1.1시행) 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, v1,2014, 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 (■■■)
  - 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
- | assigned (n)<br>treated (n) | TPC                    |
|-----------------------------|------------------------|
|                             | 254                    |
|                             | 247                    |
| 15)                         | 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 |
- 16) 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.
  - 17) overall survival
  - 18) progression-free survival
  - 19) independent review는 investigator에 의해 제공된 imaging data(CT, MRI, nuclear medicine bine scans, photograph, X-ray)를 이용하여 독립적인 검토자가 종양반응평가를 함
  - 20) investigator review는 임상시험 수행자가 종양반응평가를 수행(imaging 자료 및 임상적으로 판단)
  - 21) objective response rate

- 22) 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
- 23) 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.
- 24) 신청품의 3상 임상 시험에서 대체약제별 투여기간(중앙값)을 반영
- 25) 제약사 제출 예상 환자수 기준
- 26) 제약사제출 예상사용량

구분	2014년	2015년	2016년	2017년	2018년
예상사용량 (vial)	■	■	■	■	■

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