

약제 요양 급여의 적정성 평가 결과

liposomal doxorubicin 20mg/10ml, 50mg/25ml
(케릭스주사 20mg, 50mg, 한국얀센)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1ml 중 doxorubicin hydrochloride 2mg

☐ **효능 효과 :**

1. 전이성 유방암 환자로 심장에 위험요소가 많은 경우 단독요법으로 사용한다.
2. 파크리탁셀 또는 백금착체 항암제를 포함하는 화학요법에 실패한 진행성 난소암의 치료에 사용한다.
3. 이전의 병용 화학요법으로 질환이 계속 진행되거나 과민반응을 보이는 환자에서 AIDS 관련성 카포시 육종

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의 일**

2012년 제10차 약제급여평가위원회 : 2012년 8월 30일

- 암질환심의위원회 심의일 : 2011년 4월 13일¹⁾

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

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “전이성 유방암 환자로 심장에 위험요소가 많은 경우 단독요법”, “파크리탁셀 또는 백금착체 항암제를 포함하는 화학요법에 실패한 진행성 난소암의 치료”, “이전의 병용 화학요법으로 질환이 계속 진행되거나 과민반응을 보이는 환자에서 AIDS 관련성 카포시 육종”에 허가받은 약제로,
 - 플래티늄 감수성/비감수성 재발성 난소암에서 비교약제인 paclitaxel + carboplatin 요법과 비교시 median PFS가 유의하게 개선되고 topotecan 과 비교시 편의성 등이 개선되었으므로 비교약제 대비 임상적 유용성 개선이 인정되며 경제성평가 결과 비용-효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음
 - 다만, 전이성 유방암에서 단독요법은 대체약제 보다 고가로 비용 효과적이지 않으며, AIDS 관련 카포시 육종에 대한 비용효과성이 불분명하므로, 해당 적응증에 대하여는 약값 전액 본인부담하는 것이 타당함

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “전이성 유방암 환자로 심장에 위험요소가 많은 경우, 파크리탁셀 또는 백금착체 항암제를 포함하는 화학요법에 실패한 진행성 난소암, 이전의 병용 화학요법으로 질환이 계속 진행되거나 과민반응을 보이는 환자에서 AIDS 관련성 카포시 육종”에 허가받은 약제로, 유방암, 난소암은 희귀질환에 해당하지 않으며 인체면역결핍바이러스 질환²⁾은 희귀난치성질환자 산정특례 대상에 해당하나, 현재 유방암, 난소암 등에 대체 가능한 약제가 등재되어 있으며, AIDS 관련 카포시육종에 대체약제는 없으나 현재 일부 요양기관에서 급여되고 있는 paclitaxel 제제와 효과 면에서 유의한 차이가 없으며, 생존기간의 상당기간 연장 등 임상적으로 의미있는 개선이 입증되지 아니한 점 등을 고려시, 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않는 것으로 판단됨.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 기등재 된 doxorubicin hydrochloride 성분³⁾을 liposome화한 제제로서 anthracycline topoisomerase inhibitor 임⁴⁾⁵⁾
- 전이성 유방암에서 단독요법으로서 anthracyclines, taxanes 등 다수의 약제가 추천되고 있으며⁶⁾⁷⁾⁸⁾, 진행성 난소암 관련 platinum-sensitive 환자에는 taxane+platinum 등을 포함한 병용요법이, platinum resistant/ refractory 환자에는 non-platinum 단독요법이 공

통적으로 추천되고⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾, AIDS 관련성 카포시 육종에서는 초기치료 이후에 신청품 및 paclitaxel 등이 추천되고 있음¹³⁾¹⁴⁾

- 심장기능이 정상인¹⁵⁾ state IIIB 또는 IV 전이성 유방암 환자(n=509)를 대상으로 한 무작위, 공개, 다기관 3상 임상시험에서 매4주 PLD 50mg/m² IV 와 매3주 doxorubicin 60mg/m² IV 를 비교한 결과¹⁶⁾,
 - PFS¹⁷⁾는 두군간에 유의한 차이가 없었으며 [PLD 6.9 mo vs doxorubicin 7.8 mo(HR=1.00; 95%CI 0.82-1.22)], OS는 PLD 21 mo vs doxorubicin 22 mo로 유사하였음 (HR=0.94; 95%CI 0.74-1.19)
 - anthracycline 누적용량(이전의 노출 포함) 중앙값은 PLD 군에서 398mg/m², doxorubicin 군에서 421mg/m² 이었고, 심독성의 위험(누적 anthracycline 용량 대비 심장 사건 발생)은 doxorubicin 군에서 유의하게 높았음 [HR=3.16; 95%CI 1.58-6.31(p<0.001)]
- platinum-sensitive 재발성 난소암 환자 (platinum, taxane-based therapy 6개월 이후 재발) 976명을 대상으로 한 다기관, 무작위, 공개, 3상 비열등시험에서 4주마다 [pegylated liposomal doxorubicin+carboplatin (CD)]과 3주마다 [paclitaxel+carboplatin(CP)]을 비교한 결과, median PFS는 CD군에서 11.3개월, CP군에서 9.4개월이고 CD군의 PFS가 CP군 대비 유의하게 우월하였음 (hazard ratio 0.821; p=0.005)¹⁸⁾
 - 이후 제약사에서 제출된 CALYPSO 연구에 대한 추가 결과(ASCO 학회 포스터 발표 자료)에 의하면, CD군과 CP군의 OS는 유사하였으며, 신청품군(CD) 30.7개월, 비교약 제군(CP) 33.0개월임(HR 0.994[0.86-1.16]; p=0.937)¹⁹⁾
- platinum-based therapy 에 재발성 또는 불응성인 상피성 난소암 환자 474명을 대상으로 한 다기관, 무작위, 공개, 3상, 대조시험에서 4주마다 pegylated liposomal doxorubicin(PLD) 50mg/m² 와 3주마다 topotecan 1.5mg/m²/d(5일)을 비교한 결과, 전반적인 PFS(median of PLD 16.1주 vs topo 17.0주; p=.095)와 OS(median of PLD 60주 vs topo 56.7주; p=.341)는 두군간에 유의한 차이가 없었고, ORR²⁰⁾ 또한 유의한 차이가 없었음(PLD 19.7% vs topo 17.0%; p=.390)²¹⁾
 - PLD 군에서 가장 흔한 이상반응은 손발증후군(49%), 구내염(40%)이었으며, 대개 3-4등급의 혈액학적 독성은 topotecan 군에서 유의하게 더 많이 발생하였음(p<.001). topotecan 군의 대부분(90.2%)이 혈액학적 이상반응을 경험하였으며, 발생 건 중 2/3는 3-4등급이었음
- platinum-sensitive 재발성 난소암 환자(PSROC)를 대상으로 PLD-Carbo 와 Gem-Carbo의 내약성, 유효성, 안전성을 비교하기 위한 체계적 문헌고찰 연구에서, 608명을 대상으로 한 10개의 임상시험에 대하여 분석한 결과²²⁾,
 - 반응률은 PLD-Carbo군에서 60.2%(complete, 27.0%; partial, 33.2 %) Gem-Carbo군에서 51.4%(complete, 19.2%; partial, 32.2%) 였으며, SD(stable disease)의 비율은 Gem-Carbo군(30.0%)에서 PLD-Carbo군(23.6%) 대비 높았음.

- median PFS 는 PLD-Carbo 와 Gem-Carbo 군에서 각각 10.6개월과 8.9개월이고, median OS는 PLD-Carbo 요법(27.1개월)이 Gem- Carbo 요법(19.7개월) 보다 길었음
- HIV 관련 카포시육종의 치료요법의 효과를 평가하기 위한 체계적 문헌고찰에서 진행성 카포시육종 환자 499명을 대상으로 한 2편의 표준요법(ABV, BV)²³⁾ 대비 PLD의 임상시험 분석 결과, 사망률은 요법 간에 차이가 없었으나 [RR=1.26 (95%CI 0.83-1.91)], 반응률은 PLD가 대조 요법 대비 우월하였음[RR=2.16 (95%CI 1.6-2.78)]²⁴⁾
- 진행성 HIV 관련 카포시육종 환자²⁵⁾ 73명을 대상으로 한 다기관, 무작위 임상시험에서 3주마다 PLD 20mg/m² IV 투여군과 2주마다 paclitaxel 100mg/m² IV 투여군을 비교한 결과, 두 군간에 반응률 (46% vs 56%; p=.49)과 median PFS (12.2 mo vs 17.5 mo; p=.66) 과 2년 생존률 (78% vs 79%; p=.75)에 유의한 차이가 없었음²⁶⁾

○ 비용 효과성

- 전이성 유방암 관련 신청품과 동일계열의 약제인 doxorubicin, epirubicin과 심장보호제인 dexrazoxane의 병용요법을 대체약제로 선정하였으며²⁷⁾, 신청품의 1주기 투약비용은 ■■■■■원으로, 대체약제의 1주기 투약비용인 ■■■■■원 보다 고가임²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾³²⁾³³⁾
- platinum-sensitive 진행성 난소암 관련 임상진료지침에서 공통적으로 추천되고 있는 [paclitaxel+carboplatin], [docetaxel+carboplatin], [gemcitabine+ carboplatin] 요법을 대체약제로 선정하였으며, 신청품의 1주기 투약비용은 ■■■■■원으로, 대체약제의 1주기 투약비용인 ■■■■■원 보다 고가임³⁴⁾³⁵⁾
 - [신청품+carboplatin] 요법은 [paclitaxel+carboplatin] 요법 대비 PFS를 유의하게 개선시켰으므로 비용-효과 또는 비용-효용분석 대상에 해당하며, 경제성평가 결과 ICER 는 약 ■■■■■원/QALY, ■■■■■원/LYG이고 효용값에 대한 불확실성을 고려시 ICER 는 약 ■■■■■원/QALY 까지 증가함.
- platinum-resistant/refractory 진행성 난소암 관련 임상진료지침에서 공통적으로 추천되고 있는 topotecan, docetaxel, etoposide(oral) 를 대체약제로 선정하였으며, 신청품의 1주기 투약비용은 ■■■■■원으로, 대체약제의 1주기 투약비용인 ■■■■■원 보다 고가임³⁶⁾
 - 신청품은 효과면에서 topotecan 대비 OS와 PFS의 유의한 차이가 없었으나, 혈액학적 부작용 발생 및 주기당 투여일수가 감소된 편의성을 고려시 비용-최소화분석 대상에 해당하며, 신청품의 1주기당 소요비용은 비교약제 대비 저렴함
- AIDS 관련 카포시육종에 대체 가능한 약제가 없으므로³⁷⁾ 투약비용 비교가 곤란하며, 신청품의 1주당 투약비용은 ■■■■■원임³⁸⁾

○ 재정 영향³⁹⁾

- 신청품의 대상 환자수는 약 ■■■명이고⁴⁰⁾, 제약사 제출 예상사용량⁴¹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고⁴²⁾, 대체약제의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원 증가될 것으로 예상됨⁴³⁾

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 독일, 이태리, 스위스, 영국 등에 등재되어있음.

Reference

- 1) 기 결정신청 당시 심의
- 2) 상병코드(B20~B24): B210, 카포시육종을 유발한 HIV병
- 3) 일동아드리아마이신주사 등
- 4) DOXIL(doxorubicin HCl liposome injection), FDA 허가사항
- 5) Caelyx 2mg/ml concentrate for solution for infusion, EMEA 허가사항
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer: v1.2012
- 7) Breast Cancer Treatment (PDQ) (Last Modified: 11/21/2011) Stage IV, Recurrent, and Metastatic Breast Cancer, NCI
- 8) Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2011
- 9) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Epithelial Ovarian Cancer: v3.2012
- 10) Ovarian Epithelial Cancer (PDQ): Treatment (Last Modified: 05/03/2012), NCI
- 11) ESMO Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology, 2010 May
- 12) 난소암 진료권고안, 대한부인종양학회 2010
- 13) Harrison's Online of Internal medicine, 18e
- 14) Cancer, principle & practice of oncology 9th
- 15) Normal cardiac [left ventricular ejection fraction function(LVEF)] was required.
- 16) O'Brien et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Annals of Oncology 15: 440-449, 2004
- 17) Progression Free Survival, 무진행 생존
- 18) Pujade-Lauraine et al. Pegylated Liposomal Doxorubicin and Carboplatin for Patients With Platinum-Sensitive Ovarian Cancer in Late Relapse. J Clin Oncol. 2010 Jul 10 ;28(20):3323-9 (CALYPSO)
- 19) C. Marth et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin (C-PLD) versus paclitaxel and carboplatin (C-P) in platinum-sensitive ovarian cancer (OC) patients (pts): Treatment at recurrence and overall survival (OS) final analysis from CALYPSO phase III GCIG trial. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 5052)
- 20) Objective Response Rate : CR or PR
- 21) Gordon et al. Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma: A Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Topotecan. Journal of Clinical Oncology, Vol 19, No 14(July 15), 2001 : pp 3312-3322
- 22) Holloway RW, et al. Tolerability, efficacy, and safety of pegylated liposomal Doxorubicin in combination with Carboplatin versus gemcitabine-Carboplatin for the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a systematic review. Oncologist. 2010;15(10):1073-82. Epub 2010 Oct 7.
- 23) ABV(doxorubicin, bleomycin and vincristine) 또는 BV(bleomycin and vincristine)
- 24) Dedicoat M, Vaithilingum M, Newton RR. Treatment of Kaposi sarcoma in HIV-1 infected individuals with emphasis on resource poor settings. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art.No.: CD003256. DOI: 0.1002/14651858.CD003256.
- 25) Prior systemic cytotoxic chemotherapy for KS was not permitted.

26) Cianfrocca M et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. Cancer. 2010 Aug 15;116(16):3969-77.

27) epirubicin과 병용시의 dexrazoxane 약값은 전액 본인 부담임 [암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험심사평가원 공고 제2012-66호 (2012.5.1 시행)]

28) 대체약제 또는 병용약제의 단위비용은 2011년 연간 주성분별 가중평균가에 기등재 목록정비 인하 최종 약가를 반영함 []

29) 대체약제 청구량에서 해당 적응증(전이성 유방암 환자로 심장에 위험요소가 많은 경우)에 대한 청구량 비중 확인이 곤란하므로, 대체약제 투약비용의 산술평균값으로 비교함

30) 여성의 체표면적 평균값인 1.6m²기준으로 산출하였으며[근거: 국민건강영양조사 2007], doxorubicin 허가사항 용법용량 중 체표면적 기준 산출방법을 사용하여 계산함

31) 주사제는 경구제와 달리 필요량 투여 후 남은양이 폐기 가능한 점 및 요양급여의 일반원칙 등을 고려하여 조합 가능한 경우 중 경제적인 가격을 기준으로 산출함

32) 2년 이상 미청구 합량은 투약비용 산출시 제외함 [근거: 제9차 약제급여평가위원회 워크샵]

33) 해당약제의약품비만 고려하였으며, 희석액 및 주사료 등에 대한 비용은 포함하지 않음

34) 대체약제 청구량에서 해당 적응증(파클리탁셀 또는 백금착체 항암제를 포함하는 화학요법에 실패한) 및 플래티늄 감수성 여부에 대한 청구량 비중 확인이 곤란하므로, 대체약제 투약비용의 산술평균값으로 비교함

35) carboplatin의 용량은 AUC 4~6 범위에서 이전 항암요법 여부에 따라 사용하므로, 신청품과 동일하게 적용함. Calvert formula[carboplatin(mg) = AUC×(GFR+25)]를 사용하여 GFR 정상치 120ml/min[근거: 신장학, 서울대학교 의과대학]을 기준으로 산출함

36) 대체약제 청구량에서 해당 적응증(파클리탁셀 또는 백금착체 항암제를 포함하는 화학요법에 실패한) 및 플래티늄 감수성 여부에 대한 청구량 비중 확인이 곤란하므로, 대체약제 투약비용의 산술평균값으로 비교함

37) 신청기관 국한 인정 항암화학요법(허가범위 초과)으로 weekly 또는 biweekly paclitaxel 요법이 일부 본인 부담(5/100)으로 사용 가능하나, 특정 요양기관에 국한하여 사용가능한 요법임

38) 약제급여목록에 등재된 카포시육종 관련 약제(paclitaxel, interferon α-2a, α-2b, vinblastine sulfate)는 1차 요법이며 투약비용 비교시 약제별로 1주당 투약비용은 []원~[]원임

39) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

40) 한국유방암학회 [], 대한암학회 [], 한국임상암학회 [], 대한항암요법연구회 [], 대한부인종양콜로스포스피학회([]), 대한암학회([]), 한국임상암학회([])

41)

	1년차	2년차	3년차
50mg	[]	[]	[]
20mg	[]	[]	[]

42) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 년도별 예상사용량 × 신청약제의 투약비용(병용약제 비용 포함)

43) 재정증감액 = (신청약제의 투약비용 - 대체약제의 투약비용) × 제약사 제시 예상사용량