

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

trametinib dimethylsulfoxide(as trametinib 0.5,2mg)
(매큐셀정0.5,2밀리그램, 한국노바티스(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 정 중 trametinib dimethylsulfoxide (as trametinib 0.5,2mg)

☐ **효능 효과 :**

- BRAF V600E 또는 V600K 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자의 치료에 단독 또는 다브라페닙과 병용투여

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2017년 제8차 약제급여평가위원회 : 2017년 7월 6일

- 암질환심의위원회 심의일: 2017년 5월 24일

※ 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 ‘BRAF V600E 또는 V600K 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자의 치료에 단독 또는 다브라페닙과 병용투여’에 허가 받은 약제로,
 - 단독요법은 대체약제 대비 상대적 임상적 유용성이 불분명하여 비급여함.
 - 신청품 포함 병용요법은 대체약제 대비 임상적 유용성 개선이 인정되며, 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제로서 수용 가능하여 급여의 적정성이 있음.
- 신청품은 항암제로서 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되며, 대상 환자가 소수로 근거 생산이 곤란하고, 제외국 3개국 이상에 등재되어 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 'BRAFV600E 또는 V600K 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종'에 허가받은 약제로, vemurafenib 등이 등재되어 있는 점 등을 고려시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 MAPK¹⁾/ERK²⁾ signaling pathway에 관여하여 암세포의 분열을 억제하고 세포괴사를 유도하는 항암제로 MEK1과 MEK2를 억제하는 작용기전을 가진 표적치료제임³⁾.
- 신청품은 교과서⁴⁾⁵⁾⁶⁾에 수재되어 있으며, 신청품 포함 병용요법은 임상진료 지침⁷⁾⁸⁾⁹⁾에서 BRAF V600 돌연변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자에게 표적치료제로서 권고되고 있음.

- [타핀라캡슐(dabrafenib)¹⁰⁾+매큐셀정(trametinib)¹¹⁾ 병용요법 vs BRAF 억제제 단독요법]

- ① (COMBI-d¹²⁾) 이전에 다른 치료 경험이 없는 BRAF V600E 또는 V600K 변이를 가진 수술이 불가능한 stage III 또는 전이성 stage IV 흑색종 환자(n=423)를 대상으로 dabrafenib+trametinib군, dabrafenib군으로 1:1 무작위 배정, 다기관, double-blind, 3상 임상시험을 수행한 결과,
 - 일차 평가지표인 무진행 생존기간(median PFS)은 dabrafenib + trametinib군 9.3개월로 dabrafenib군 8.8개월 대비 유의하게 연장된 것으로 나타났으며(HR 0.75; 95% CI 0.57-0.99; p=0.03), 이차 평가지표인 전체 생존기간은 두 군 모두에서 중앙값에 도달하지 않음.
 - dabrafenib+trametinib군에서 유두종, 탈모, 손발증후군의 부작용이 dabrafenib군 대비 유의하게 낮게 보고되었으나, 발열 부작용은 dabrafenib+trametinib군에서 높게 보고됨. 아울러, 새로운 cutaneous melanoma의 발생은 dabrafenib+trametinib군 1% 이하, dabrafenib군 2%였음.
 - (extended follow-up study¹³⁾), 무진행 생존기간(median PFS)은 dabrafenib+trametinib군 11.0개월로 dabrafenib군 8.8개월 대비 유의하게 개선된 것으로 나타났으며(HR 0.67, 95%CI 0.52-0.84, p=0.0004), 전체 생존기간(median OS)은 dabrafenib+trametinib 병용군에서 25.1개월로 dabrafenib 단독투여군 18.7개월(95% CI 15.2 - 23.7) 대비 유의한 차이를 보임(HR 0.71; 95%CI 0.55-0.92, p=0.0107).
- ② (COMBI-v¹⁴⁾) 이전에 다른 치료 경험이 없는 BRAF V600E 또는 V600K 변이를 가진 수술이 불가능한 stage III 또는 전이성 stage IV 흑색종 환자(n=704)를 대상으로 dabrafenib+trametinib군, vemurafenib군으로 1:1 무작위 배정, 다기관, open-label, 3상 임상시험을 수행한 결과,

- 일차 평가지표인 전체 생존기간(mOS)은 vemurafenib군에서 17.2개월이었으며, dabrafenib+trametinib군은 중앙값에 미치지 못함.
- ✓ 12개월 시점에서의 전체 생존률은 dabrafenib+trametinib군에서 72% (95% CI, 67-77), vemurafenib 군에서 65%(95% CI, 59-70)로 나타나 dabrafenib+trametinib군에서 높은 결과를 보임.
- ✓ 처치전환이 허용되었으나, data cutoff 시점에서 처치전환이 된 환자는 없었음.
- 이차 평가지표인 무진행생존기간(mPFS)은 dabrafenib+trametinib군 11.4개월로 vemurafenib군 7.3개월 대비 유의한 차이를 보임(HR 0.56; 95% CI, 0.46-0.69, $p < 0.001$).
- 발열 부작용은 dabrafenib+trametinib군 53%로 vemurafenib군 21%보다 더 빈번하였으나, 피부 관련 부작용은 dabrafenib+trametinib군보다 vemurafenib군에서 더 빈번하게 나타남.
- (extended follow-up study ①¹⁵⁾), 전체생존기간(median OS)은 dabrafenib+trametinib군 25.6개월로 vemurafenib군 18개월 대비 유의한 개선을 보였으며(HR 0.66, 95%CI 0.53-0.81, $p < 0.001$), 무진행 생존기간(median PFS)도 12.6개월 vs. 7.3개월로 유의하게 연장되었음(HR 0.61, 95%CI 0.51-0.73, $p < 0.001$).
- (extended follow-up study ②¹⁶⁾), data cutoff시점에서 9%(33명)의 환자가 vemurafenib 군에서 dabrafenib+trametinib군으로 처치전환 되었으며, 병용군에서의 OS 개선 효과가 유지되었음.

- [매큐셀정(trametinib) 단독요법]

(METRIC¹⁷⁾) 이전에 치료를 받았거나 받지 않은 BRAFV600E 또는 BRAFV600K 변이를 가진 수술이 불가능한 stage III 또는 전이성 stage IV 흑색종 환자(n=322)를 대상으로 trametinib군, chemotherapy군 (dacarbazine 또는 paclitaxel)군으로 2:1 무작위 배정, 다기관, open-label, 3상 임상시험(METRIC)을 수행한 결과,

- 일차 평가지표인 무진행생존기간(mPFS)은 trametinib군에서 4.8개월로 chemotherapy군 1.5개월 대비 유의하게 긴 값을 나타냈으며 (HR 0.45; 95% CI 0.33-0.63; $p < 0.001$), 이차 평가지표인 전체 생존기간은 중앙값에 도달하지 않음.
- ✓ 6개월 전체 생존률은 trametinib 투여군에서 81%, chemotherapy 투여군의 67%였음.
- ✓ chemotherapy 투여군에서 47%의 환자가 cross over로 치료군이 전환되었음에도 불구하고 trametinib 투여군의 HR(Hazard ratio)는 0.54 (95% CI, 0.32-0.92; $P = 0.01$)로 측정되었음.
- (extended follow-up study¹⁸⁾) 67.4%의 환자가 처치 전환된 시점에서의 HR는 0.72(95%CI 0.52-0.98)였으며, 처치전환 보정시 HR는 0.48~0.53으로 나타났음.
- trametinib 투여군에서 가장 빈번하게 보고된 부작용은 발진, 설사, 말초부종, 피로, 피부염이었음 (grade3, 4의 발진은 8%의 환자에서 보고됨).

- 관련 학회 의견에 따르면¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾, BRAF 억제제/MEK 억제제 병용요법이 BRAF 돌연변이 환자에 대한 표준치료로 제시되고 있으나, 국내에서 급여가 이루어지지 않아 널리 사용되고 있지 못하고 있다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 교과서 및 가이드라인, 급여기준, 학회의견 등을 고려하여, vemurafenib을 대체약제로 선정함.
- **[타핀라캡슐(dabrafenib)+매큐셀정(trametinib) 병용요법]** 두 약제의 병용요법은 대체약제 대비 직접비교 임상시험에서 무진행생존기간 등에서 개선을 보였음.
 - 신청품 포함 요법의 1일 투약비용은 ■■■■■원이며, 대체약제의 1일 투약비용은 ■■■■■원임.
 - 매큐셀정은 「약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정」 제6조의2에 따른 경제성 평가 자료 제출 생략 가능 약제로 수용 가능함
 - ✓ 치료적 위치가 동등한 제품(치료법)이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용 되는 항암제로, 대상 환자가 소수로 근거생산이 곤란하고 제외국 3개국 이상에 등재되어 있음
- **[매큐셀정(trametinib) 단독요법]** 대체약제와 단순 효과 비교시, 무진행 생존기간, 반응을 등에서 낮은 수치를 보여주어 상대적 임상적 유용성이 불분명하며²²⁾²³⁾, 1일 투약비용은 ■■■■■원으로, 대체약제 ■■■■■원임.
 - trametinib 단독요법은 진료상 필요성이 인정되지 아니함²⁴⁾.

○ 재정 영향

- 해당 적응증의 대상 환자수는 ■■■■■명²⁵⁾이고, 제약사 제출 예상사용량²⁶⁾을 기준으로,
 - **[타핀라캡슐(dabrafenib)+매큐셀정(trametinib) 병용요법]** 신청요법 도입 후 절대재정 소요금액²⁷⁾은 1차년도 약 ■■■■■원, 3차년도 ■■■■■원이며, vemurafenib 단독요법의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■■원 증가될 것으로 예상됨.²⁸⁾
 - **[매큐셀정(trametinib) 단독요법]** 신청품 도입 후 절대재정 소요금액은²⁹⁾ 1차년도 약 ■■■■■원, 3차년도 ■■■■■원임³⁰⁾.
- ※ 신청품의 대상 환자수 및 연간 투여일수 등에 따라 변동 가능함.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 프랑스, 독일, 스위스, 이태리, 영국에 수재되어 있음.

Reference

- 1) mitogen activated protein kinase
- 2) extracellular signal regulated kinase
- 3) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th, 2015. Chapter 94. Cutaneous Melanoma > Management of Distant Metastases of Melanoma (Stage IV)
- 4) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th, 2015. Chapter 94. Cutaneous Melanoma > Management of Distant Metastases of Melanoma (Stage IV)
- 5) The Washington Manual® Hematology and Oncology Subspecialty Consult, 4e (2016). Chapter 24. Malignant Melanoma
- 6) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e (2015) Chapter 105. Cancer of the Skin > Melanoma
- 7) Goldman-Cecil Medicine, 25th (2016). Chapter 203. MELANOMA AND NONMELANOMA SKIN CANCERS
- 8) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma (version 1. 2017)
- 9) Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2015)
- 10) 약제급여평가위원회 심의 후 제품명이 '라핀나캡슐'로 변경됨.
- 11) 약제급여평가위원회 심의 후 제품명이 '매큐셀정'으로 변경됨.
- 12) Long GV. et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med. 2014 Nov 13;371(20):1877-88
- 13) Long GV. et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015 Aug 1;386(9992):444-51
- 14) Robert C. et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):30-9
- 15) Robert C. et al. Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (Vem) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. September 2015 Volume 51, Supplement 3, Page S663
- 16) Robert C. et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K - mutant cutaneous melanoma. Ann Oncol (2016) 27 (suppl_6): LBA40.
- 17) Flaherty KT. et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2012 Jul 12;367(2):107-14
- 18) Latimer NR. et al. Adjusting for treatment switching in the METRIC study shows further improved overall survival with trametinib compared with chemotherapy. Cancer Med. 2016 May; 5(5): 806-815.
- 19) 한국임상암학회 ()
- 20) 대한항암요법연구회 ()
- 21) 대한암학회 ()

- 22) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma (version 1. 2017)
- 23) 한국임상암학회 (), 대한항암요법연구회 (), (), 대한암학회 (), ()
- 24) 암질환심의위원회 (2017년 5월 24일)
- 25)
- 26) 제약사 제출 예상사용량
-
- 27) 절대재정소요금액 = 예상 사용량 × 신청가 ()
- 28) 재정증감액 = (신청약가 - 대체약제 가중평균가) × 제약사 제시 예상 사용량
- 29) 절대재정소요금액 = 예상 사용량 × 신청가 ()
- 30) trametinib 단독요법에 대해 급여기준(안)이 설정되지 않음에 따라, 재정증감액은 제시하지 않음.