

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

ibrutinib 140mg

(임브루비카캡슐140밀리그램, (주)한국얀센)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1캡슐 중 ibrutinib 140mg

☐ **효능 효과 :**

- 한 가지 이상의 치료를 받은 외투세포 림프종

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2016년 제2차 약제급여평가위원회 : 2016년 2월 4일

- 암질환심의회 심의일 : 2015년 9월 2일

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

가. 평가 결과

□ 급여 적정성 여부

○ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “한 가지 이상의 치료를 받은 외투세포 림프종”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 무진행 생존기간(PFS), 생존기간(OS) 연장 및 반응을 개선 등의 임상 효과 개선이 인정되나, 대체약제 대비 소요비용이 고가임.
- 다만, 신청품은 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 항암제로, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받아 근거 생성이 곤란하고, 제외국 3개국 이상에 등재되어 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당하므로, 제외국 등재 가격을 고려 시 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “한 가지 이상의 치료를 받은 외투세포 림프종”에 허가받은 약제로, fludarabine 요법이 외투세포림프종의 2차 이상 치료에 사용할 수 있는 항암화학요법으로 공고¹⁾되어 있어 대체가능성 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 Bruton's tyrosine kinase(BTK)에 선택적, 비가역적으로 결합함으로써 B세포 활성화를 저해하여 악성 B 세포의 성장과 생존에 중요한 신호 경로를 억제하는 경구제임.²⁾
- 교과서 및 가이드라인에서 재발성 외투세포림프종 환자에게 표적 치료제로서 권고되고 있음³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾.
- 재발 및 불응성 외투세포림프종의 권고 치료요법으로 Bendamustine ± Rituximab, Bortezomib ± Rituximab, Cladribine ± Rituximab, FC⁸⁾ ± rituximab, FCMR⁹⁾, FM R¹⁰⁾, ibrutinib, Lenalidomide ± Rituximab, PCR¹¹⁾, PEPC¹²⁾ ± Rituximab 등이 있음. 초기에 재발 및 불응하는 외투세포림프종 환자에서 새로운 표적치료제(bortezomib, ibrutinib, temsirolimus, lenalidomide)가 고려될 수 있으며, 이 중 신청품은 가장 높은 반응률(68%)을 보임.¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾

- 이전에 1-5회의 항암 치료를 받은 환자 중 가장 최근의 항암 치료에 효과를 보지 못하였거나 질병 진행이 확인된 외투세포림프종 환자(n=115)를 대상으로 ibrutinib 560mg을 투여하여 단일군 공개 2상 시험을 수행한 결과,¹⁶⁾ objective response rate(ORR)은 68%(complete response(CR): 21%, partial response(PR): 47%)이었음. 반응이 나타난 환자 75명 반응기간의 중앙값(median DOR)은 17.5개월[95% CI, 15.8-Not reached]임. Median progression-free survival(PFS)은 치료를 받은 모든 피험자, PR을 보인 피험자, CR을 보인 피험자에서 각각 13.9개월[95% CI, 7.0-not reached], 17.5개월 그리고 아직 도달하지 않은 것으로 나타났고, 전체 생존율 중앙값(median OS)은 아직 도달하지 않았음(18개월 시점의 추정 전체 생존율은 58%임).
- 단일군 2상 임상시험에 대한 연장시험 결과¹⁷⁾, 추적 기간의 중앙값은 26.7개월이었고 ORR은 67%, CR은 23%이었음. 모든 환자에 대한 median PFS는 13개월이고[95% CI, 7.0-17.5], median OS는 22.5개월[95% CI, 13.7-not estimable]이었음. Median PFS 및 median OS에 대한 24개월 Kaplan-Meier 추정 결과는 각각 31%[95% CI, 22.3-40.4], 47%[95% CI, 37.1-56.9]임.
- 재발 및 불응성 외투세포림프종 환자(n=280)를 대상으로 다기관, 무작위 배정 3상 공개 임상시험을 수행한 결과¹⁸⁾, 무진행 생존기간(PFS) 중앙값은 신청품군 14.6개월, temsirolimus군 6.2개월로 나타났으며(HR 0.43[95% CI 0.32-0.58]; log-rank p value <0.0001), 연구 시작 2년 후 신청품군 중 41%가 무진행 생존을 보였으나 temsirolimus군은 7%가 무진행 생존을 보임. 전체 반응률(ORR)은 신청품군이 temsirolimus군보다 유의하게 높았으며(72% vs. 40%, 차이 31.5%; p<0.0001), 완전관해율(CR) 또한 신청품군이 temsirolimus군보다 높았음(19% vs. 1%, odds ratio 3.98)¹⁹⁾
 - 신청품군은 전체 생존율(OS) 중앙값에 도달하지 못한 반면, temsirolimus군은 21.3개월이었음. 차이는 통계적으로 유의하지 않았으나, 이는 임상 도중에 temsirolimus군 중 32명(23%)이 질병의 진행으로 인하여 ibrutinib을 교차투여한 것이 원인일 수 있음.
 - 치료로 인한 3/4등급 이상의 이상반응 발현 환자수는 신청품군 94명(68%), temsirolimus군 121명(87%)이었고, 신청품군에서 9명(6%), temsirolimus군에서 36명(26%)이 이상반응으로 인하여 치료를 중단하였음.

○ 비용 효과성

- “한 가지 이상의 치료를 받은 외투세포 림프종”에 허가받은 약제는 없으며²⁰⁾, 「암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」 및 가이드라인²¹⁾에서 언급되어 있는 fludarabine 요법²²⁾을 대체약제로 선정함.

- 신청품의 1주기 소요비용은 ■■■■■원으로 대체약제의 소요비용 ■■■■■~■■■■■원 대비 고가임.
- 신청품은 대체약제인 fludarabine 요법 대비 무진행 생존기간 및 생존기간 연장 등 임상 효과 개선이 인정되고 소요비용이 고가임. 치료적 위치가 동등한 제품(치료법)이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 항암제로, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받아 근거 생산이 곤란하고 제외국 3개국 이상에 등재되어(5개국에 등재) 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당함.

○ 재정 영향²³⁾

- 해당 적응증의 대상 환자수²⁴⁾²⁵⁾는 ■■■■■명이고, 제약사 제출 예상 사용량²⁶⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 1차년도 ■■■■■원, 3차년도 약 ■■■■■원이 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수 및 연간 투여일수 등에 따라 변동 가능함.

○ 제 외국 등재 현황

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

Reference

- 1) 암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항
- 2) Hematology: Basic Principles and Practice, W B Saunders Company, 6th ed.
- 3) Cancer : principle and practice of oncology, 10th Edition (2015)
- 4) ASCO(American Society of Clinical Oncology) Educational book, 2014. Mantle cell lymphoma: Biology, clinical presentation, and therapeutic approaches
- 5) Hematology: Basic Principles and Practice, W B Saunders Company, 6th ed.
- 6) NCCN clinical practice guidelines in oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas version 2.2015
- 7) Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 25(supplement 3);iii83- iii92, 2014.
- 8) fludarabine, cyclophosphamide
- 9) fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone, rituximab
- 10) fludarabine, mitoxantrone, rituximab
- 11) pentostatin, cyclophosphamide, rituximab
- 12) prednisone, etoposide, procarbazine, cyclophosphamide
- 13) Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 25(supplement 3);iii83- iii92, 2014.
- 14) NCCN clinical practice guidelines in oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas version 2.2015
- 15) Mckay et al. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. Brit J Haematol 159; 405-426, 2012.
- 16) Wang ML et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2013 Jul 4;369(1):32-42
- 17) Wang ML et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. Blood. 6, 2015 Aug;126(6):739-45.
- 18) Dreyling M et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet December 7, 2015.
- 19) 임상이 라벨 공개임을 고려하여 연구자들에 의한 바이어스 가능성을 없애기 위하여 독립적 검토 위원회(IRC)를 구성하여 전체반응률, 완전관해율, 부분관해율을 측정하였음.
- 20) 다만, fludarabine은 다른 전통적인 치료법에 실패한 저등급 비호지킨 림프종의 이차적인 치료법으로 허가 받음. 대한혈액학회()에서는 허가 임상시험 환자군에 외투세포 림프종 환자가 포함되었고, working formation의 분류에 따라 저등급 비호지킨 림프종은 외투세포림프종을 포함한다는 의견이었음.
- 21) NCCN Guideline. Non-Hodgkin's Lymphomas Version 2.2015
- 22) fludarabine, fludarabine + mitoxantrone + dexamethasone, fludarabine + mitoxantrone, fludarabine + cyclophosphamide, fludarabine + cyclophosphamide + mitoxantrone
- 23) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 24) 관련학회 추정 대상 환자수
 - ① 대한조혈모세포이식학회() : 명
 - ② 한국임상암학회() : 명
대한항암요법연구회()
대한혈액학회()

대한암학회()

25)

26) 환자 당 예상 사용량은 캡슐으
로 함 (1차년도: 캡슐, 2차년도: 캡슐, 3차년도: 캡슐)