

약제급여평가위원회 평가 결과

Obinuzutumab 1g (25mg/mL)

(가짜이바주, 한국로슈(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1병 중 Obinuzutumab 1g (25mg/mL)

☐ **효능 효과 :**

- 동반 질환이 있으며 이전에 치료받은 적이 없는 만성림프구성백혈병에서 chlorambucil과 병용투여

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의일**

2016년 제16차 약제급여평가위원회 : 2016년 12월 15일

- 암질환심의위원회 심의일: 2015년 6월 3일¹⁾

※ 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

□ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “동반질환이 있으며 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병에서 chlorambucil과 병용투여”에 허가받은 약제로 chlorambucil과 비교 시 무진행 생존기간 등이 개선되어 임상적 유용성이 있으며, 경제성평가 결과, 질환의 중증도, 임상적 필요성 등을 고려 시 급여의 적정성이 있음.

○ 급여 기준(안)²⁾

36.만성림프구성백혈병(Chronic Lymphocytic Leukemia)		
[2군 항암제를 포함한 요법]		
항암요법	투여대상	투여단계
obinutuzumab + chlorambucil ^{주1}	CD20 양성인 B세포 만성림프구성백혈병으로 다음의 조건 중 1가지 이상을 만족하는 경우 (투여기간: 6주기) 가. 70세 이상의 고령환자 나. Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) > 6인 경우 다. Creatinine Clearance 30-69ml/min인 경우	1차

주1. B세포 만성림프구성 백혈병으로 진단받은 환자로서 1차 요법제로 사용 시에는 다음과 같은 경우에 한하여 요양급여를 인정함.

- 다

음

-

가. 진단된 질병, 즉 Rai stage III/IV (Binet stage C) 환자
 나. 다음과 같은 증상을 나타내는 Rai stage I/II (Binet stage A/B) 환자

- 골수 부전의 악화

- 체중감소, 극도의 피곤함, 야간 발한이나 발열 등의 증상

- 거대 또는 진행성 간비종대 또는 림프절증 환자

- 2개월 동안 말초혈액 림프구가 50% 이상 증가하거나 12개월 이내 말초혈액 림프구가 2배로 증가되는 환자

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “동반 질환이 있으며 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병에서 chlorambucil과 병용투여”에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 사용되는 chlorambucil 등이 등재되어 있으므로 대체 가능성 등 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “동반 질환이 있으며 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병에서 chlorambucil과 병용투여”에 1차치료제로서 허가받은 약제임.³⁾
- 교과서⁴⁾⁵⁾⁶⁾ 및 임상 가이드라인⁷⁾⁸⁾⁹⁾에 따르면 human anti-CD20 monoclonal antibody인 obinutuzumab이 chlorambucil과의 병용요법으로 고령 및 동반질환¹⁰⁾을 가진 이전에 치료받지 않은 CLL환자에서 1차 치료제로 추천됨.
- 신청품과 대체약제의 직접비교 임상시험 Phase III 결과
 - ✓ IWCLL 기준에 따라 CD20 양성 만성림프구성백혈병으로 진단받고, Binet stage C 또는 symptomatic disease 중 이전에 치료를 받지 않았으며 CIRS(Cumulative Illness Rating Scale)>6 또는 creatinine clearance 30-69ml/min인 환자 781명을 대상으로 무작위배정, open-label, RClb(rituximab+chlorambucil) 또는 Clb(chlorambucil) 대비 3상 임상시험(CLL11¹¹⁾)결과, 신청품과 chlorambucil 병용요법(GClb)는 chlorambucil 단독요법(Clb)와 비교하여 일차지표인 무진행 생존기간을 15.6개월 연장하고(26.7 vs.11.1개월, $p<0.0001$) 질병진행, 재발 및 사망에 이르는 위험이 82% 감소하였음.
 - ✓ 이차지표인 종료 3개월 후 overall response rate는 신청품(GClb, obinutuzumab+chlorambucil)은 Clb 및 RClb 대비 통계적으로 유의하게($p<0.001$) 증가 하였음.
 - ✓ 이차지표인 Overall survival은 신청품과 chlorambucil 병용요법(GClb)은 chlorambucil 단독 투여군에 비해 사망 위험률을 59% 낮춤. (HR=0.41, 95% CI 0.23-0.74, $p=0.002$).
 - ✓ Safety profile에서 IRR¹²⁾, 호중구 감소증 등이 조금 더 많이 발생한 것으로 보고되었으나 감염의 위험이 증가하지는 않았으며 IRR은 1st infusion이후 급격하게 감소하였고 중증발생사례는 보고되지 않았음.
- 허가임상 CLL11의 11개월 추가 follow up 결과인 Leukemia 2015¹³⁾ 분석결과, 신청품과 chlorambucil 병용요법(GClb)는 chlorambucil 단독요법(Clb)와 비교하여 일차지

표인 무진행 생존기간을 18.8개월 연장하고(29.9 vs.11.1개월, $p<0.0001$) 질병진행, 재발 및 사망에 이르는 위험이 82% 감소하였음.(CI 0.14-0.24, $p<0.0001$), OS에서 Clb 대비 OS에서 HR이 0.47(CI 0.29-0.76, $p=0.0014$)로 통계적으로 유의하게 증가하였으나, RClb 대비 OS에서 HR이 0.7(95% CI 0.47-1.02, $p=0.0632$)로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못함.

- 관련 학회¹⁴⁾에서 신청품은 70세 이상의 만성 B림프구성 백혈병환자의 1차 치료에 허가 받은 약제로서 기존 FCR¹⁵⁾ 요법을 받을 수 없는 고연령 및 동반질환 환자들에게 좋은 대체약제가 될 것으로 기대한다는 의견임. 특히 CR¹⁶⁾ 22.3%는 기타 CLL 치료약 대비 좋은 결과임이 분명함. 종합적으로 판단하였을 때, Obinutuzumab은 기존 chlorambucil 단독투여로 치료를 받던 국내 CLL 환자들에게 만족할만한 survival 연장의 기회를 줄 수 있다고 언급함.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 관련 급여기준(안), 가이드라인, 임상현실 등을 고려하여 chlorambucil을 대체약제로 선정함.
- 신청품+chlorambucil의 치료기간(6주기) 당 소요비용은 ■■■■■원으로 대체약제의 연간 투약비용인 ■■■■■원보다 고가임¹⁷⁾¹⁸⁾
- 경제성평가 결과(비용-효용분석)
 - 신청품은 “동반 질환이 있으며 이전에 치료받은 적이 없는 만성 림프구성 백혈병에서 chlorambucil과 병용투여”하는 환자 대상으로 대체약제 대비 무진행생존기간(PFS) 등 임상효과가 유의하게 개선되었고, 소요비용이 고가로 제약사에서 제출한 경제성평가자료 검토결과 (비용-효용 분석 결과), ICER는 ■■■■■원/QALY¹⁹⁾²⁰⁾임.

○ 재정 영향²¹⁾

- 해당 적응증의 대상 환자수는 ■■■■■²²⁾명이고, 제약사 제출 예상사용량²³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁴⁾은 1차년도에 약 약 ■■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■■원이 되고, chlorambucil의 대체로 인한 재정소요금액²⁵⁾은 1차년도에 약 ■■■■■억원, 3차년도에 ■■■■■원 증가할 것으로 예상됨.
- 신청품의 대상 환자 수 및 투여일수, 신청품의 점유율 등에 따라 재정소요금액은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국에 등재되어 있음.

○ 기타사항

- Chlorambucil의 공급중단 관련, 약제가 원활한 유통이 되지 않아 환자부담 증가 가능성에 대한 우려가 있음.

Reference

- 1) 신청품은 재결정신청된 품목으로 기결정신청 시 암질환심의위원회 검토 결과임.
- 2) 암질환심의위원회 회의결과 (2015.6.3.)
- 3) 식약처 허가사항
- 4) Cancer, principle & practice of oncology 10th ed.
- 5) Harrison's principles of internal medicine 19e
- 6) Conn's current therapy 2016
- 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas version 1.2017.
- 8) B. Eichhorst et al. Clinical practice guidelines. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26(supplement 5): v78-v84,2015
- 9) British Committee for Standards in Haematology version 6
- 10) 2017.1 NCCN 가이드라인에 의하면 고령의 기준이 65세로 변경되었음.
- 11) N Engl J, Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. Med 2014 Mar 20;370(12):1101-10
- 12) IRR : Injection rate reaction
- 13) CLL11 updated results (Leukemia 2015)
- 14) 대한혈액학회(대혈학)
- 15) FCR : fludarabine, cytarabine, rituximab 병용요법
- 16) CR(Complete response) : The disappearance of all signs of cancer in response to treatment. This does not mean the cancer has been cured. Also called complete remission.
- 17) 제약사 제출 chlorambucil의 희귀의약품센터에서 공급가 원/정 적용 시, 신청약품 +chlorambucil의 총 소요비용은 원이며 대체약제 총 소요비용은 원임.
- 18) 전처치 등 비용 추가될 수 있음.
- 19) 결정신청약제(가짜이바주)의 보완자료 요청에 대한 회신(한국로슈)
- 20) 제약사에 의하면 신청약의 병용약제인 chlorambucil의 허가권을 갖고 있는 삼일제약이 2015년 공급중단을 하여 현재 도매상 재고분을 판매중임. 재고분 소진 시 희귀의약품 공급센터에서 공급가능하다는 소명자료를 제출함. 제약사가 제출한 희귀의약품센터에서 공급하고 있는 chlorambucil 가격에 대한 민감도 분석 후 ICER 값은 /QALY임.(chlorambucil의 수입원가 등에 의해 변경될 수 있음.)
- 21) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 22) EDI 청구 환자수[2015년 C911 만성 림프모구성 백혈병으로 chlorambucil 을 청구한 실인원수] 단 희귀의약품센터에서 공급하고 있는 클로람부실 처방 중 심평원 청구량 자료와 중복되지 않는 환자 포함 시 대상환자가 증가할 수 있으며, 질환 특성상 비교적 천천히 진행되는 질환으로 경과 관찰 등 치료하지 않는 환자의 비율이 있는 점 등을 고려 시 환자수 추정의 불확실성이 있음.
- 23) 제약사제출 예상사용량 (1차년도: 바이알, 2차년도: 바이알, 3차년도: 바이알)
- 24) 제약사제출 예상사용량 x 신청약가
- 25) 재정증분은 제약사 제출 예상 환자수 x[(신청품+chlorambucil)의 치료기간(6주기) 당 소요비용 -chlorambucil 치료기간 당 소요비용]