약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Ponatinib hydrochloride 15, 45mg

(아이클루시그정 15, 45밀리그램, 한국오츠카제약(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 포나티닙으로서 15mg, 45mg

☐ **효능 효과 :**

1. 다른 티로신 키나제 억제제 (TKI)로 치료되지 않는 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성 백혈병 (CML) 또는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료.
2. T315I 양성 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성 백혈병 (CML) 또는 T315I 양성 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료.

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2017년 제14차 약제급여평가위원회 : 2017년 11월 29일

- 암질환심의위원회 심의일 : 2017년 10월 18일

※ 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 “1. 다른 티로신 키나제 억제제 (TKI)로 치료되지 않는 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성 백혈병 (CML) 또는 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료. 2. T315I 양성 만성기, 가속기, 급성기 만성 골수성 백혈병(CML) 또는 T315I 양성 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병 (Ph+ ALL) 성인 환자의 치료.”에 허가받은 약제로 대체약제 대비 주요 세포유전학적 반응율 등이 개선된 것으로 볼 수 있어 임상적 유용성 개선이 인정되나, 소요 비용이 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 경제성 평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당하므로, 제외국 등재 가격을 고려 시 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 치료적 위치가 동등한 약제는 없으나 hydroxyurea, hyper-CVAD 등이 현행 치료법으로 사용되므로 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 pan-BCR-ABL tyrosine kinase 활성을 억제하는 3세대 tyrosine kinase inhibitor 계열약제로, imatinib과 비교하여 BCR-ABL1을 500배 강력하게 억제하고 T315I 돌연변이를 억제하는 유일한 약제임.[1)2)]

- 신청품은 교과서[3)4)5)6)]에 수재되어 있으며, 임상진료지침[7)8)9)10)]에서 다른 TKI로 치료되지 않는 CML, Ph+ALL 또는 T315I 양성 CML, Ph+ALL 환자의 치료에 사용하도록 추천되고 있음.

① 만성 골수성 백혈병(CML)

- [단일군 2상 임상시험 - 허가임상자료][11)] 18세 이상의 이전에 dasatinib 혹은

nilotinib으로 치료를 받았고 이에 저항성 혹은 불내성이거나 TKI 치료 후에 T315I 돌연변이가 발생한 CML 또는 Ph+ALL인 환자를 대상(n=444)으로 신청품 초기용량 45mg/day를 투여한 단일군, 다기관, 2상 임상시험을 실시하여, 6개의 환자군[12]에 대한 15개월 중간 분석 결과,

- (만성기 CML) 1차 평가지표인 12개월까지의 주요 세포유전학적 반응률(Major Cytogenetic Response, MCyR)[13]은 56%(95% CI : 50-62), 2차 평가지표인 완전 혈액학적 반응률(Complete hematologic response, CHR)[14]은 94%, 주요 분자학적 반응률(Major molecular response, MMR)[15]은 34%, 완전 세포유전학적 반응률(Complete Cytogenetic Response, CCyR)은 24%, 12개월 무진행 생존율(Progression-free survival rate, PFSR)은 80%, 12개월 전체 생존율(Overall survival rate, OSR)은 94%임.
- (가속기 CML) 1차 평가지표인 6개월 내 주요 혈액학적 반응률(MaHR)[16]은 55%(95% CI, 44-66), 2차 평가지표인 주요 세포유전학적 반응률(MCyR)은 39%, 완전 혈액학적 반응률(CCyR)은 24%, 주요 분자학적 반응률(MMR)은 16%, 12개월 무진행 생존율는 55%(중앙값 18개월), 12개월 전체 생존율는 84%임.
- (급성기 CML) 1차 평가지표인 6개월 내 주요 혈액학적 반응률(MaHR)은 31%(95% CI, 20-44), 2차 평가지표인 주요 세포유전학적 반응률(MCyR)은 23%, 완전 세포유전학적 반응률(CCyR)은 18%, 12개월 무진행 생존율은 19%(중앙값 4개월), 12개월 전체 생존율은 29%(중앙값 7개월)임.
- 비혈액학적 독성 중에서 가장 흔한 부작용은 발진(34%), 복통(22%)이고, 3도 이상의 가장 흔한 부작용은 리파아제의 상승으로 만성기 CML의 10%, 가속기 CML의 13%, 급성기 CML의 11%, Ph+ALL의 6%에서 발생함. 혈액학적 독성 중 3도 이상의 부작용으로 가장 흔한 것은 혈소판 감소로 만성기 CML의 32%, 가속기 CML의 33%, 급성기 CML의 26%, Ph+ALL의 6%에서 발생함.

- [52개월 추적관찰][17] 동맥 폐쇄로 78%의 환자가 초기 투여량인 45mg에서 15mg으로 감량하였음. 270명의 만성기 CML 환자 분석 시, 주요 세포유전학적 반응률(MCyR)은 60%, 완전 혈액학적 반응률(CCyR)은 54%, 주요 분자학적 반응률(MMR)은 40%로 용량 감량 이후에도 임상적 효과를 유지함.

- 동맥 폐쇄로 인한 심근경색, 뇌경색, 뇌혈관의 협착, 말초동맥질환의 부작용이 아이클루시그정 투여 환자의 최소 35%에서 발생함.[18]

② 필라델피아 염색체 양성 급성 림프구성 백혈병(Ph+ALL)

- [단일군 2상 임상시험 - 허가임상자료][19] 18세 이상의 이전에 dasatinib 혹은 nilotinib으로 치료를 받았고 이에 저항성 혹은 불내성이거나 TKI 치료 후에 T315I

돌연변이가 발생한 CML 또는 Ph+ALL인 환자[20]를 대상으로 신청품 초기용량 45mg/day를 투여한 단일군, 다기관, 2상 임상시험을 실시하여 15개월 중간 분석 결과,

- 1차 평가지표인 6개월 내 발생한 주요 혈액학적 반응률(MHR)은 41%(95% CI, 24-59)로 기존 약제로 치료되지 않는 Ph+ALL에서는 50%, T315I 양성 Ph+ALL에서는 36%임. 2차 평가지표인 주요 세포유전학적 반응률(MCyR)은 47%, 완전 세포유전학적 반응률(CCyR)은 38%, 12개월 무진행 생존율은 7%, 12개월 전체 생존율은 40%임.

- [27.9개월[21], 35.3개월[22] 추적관찰] 전체 생존율은 27.9개월에서 18%, 35.3개월에서 16%임.

○ 비용 효과성

- 허가사항, 급여기준(안), 교과서, 임상진료지침 등을 고려하여 CML에는 hydroxyurea를, Ph+ALL에는 hyper-CVAD(cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, dexamethasone 과 methotrexate, cytarabine 교차투여), daunorubicin+vincristine+prednisone 등 1군 항암제를 대체 약제로 선정함.

- [만성골수성백혈병(CML)] 신청품의 1일 투약비용([redacted]원)은 대체약제 1일 투약비용([redacted]원) 대비 고가임.

- [필라델피아 염색체 양성 급성림프구성백혈병(Ph+ALL)] 신청품의 1주기 투약비용([redacted]원)은 대체약제 1주기 투약비용([redacted]원) 대비 고가임.

○ 재정 영향[23]

- [만성골수성백혈병(CML)] 해당 적응증의 대상 환자수는 1차년도 [redacted]명[24]이고, 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 절대재정소요금액[25]은 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이 예상됨.

- [필라델피아 염색체 양성 급성림프구성백혈병(Ph+ALL)] 해당 적응증의 대상 환자수는 1차년도 [redacted]명[26]이고, 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 절대재정소요금액은 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수 및 시장점유율에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재현황

- 신청약제 15mg은 A7 국가 중 미국, 일본, 프랑스, 이태리, 독일, 영국에, 45mg은 미국, 프랑스, 이태리, 독일, 영국 약가집에 수재되어 있음.

Reference

1) O Hare T, AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. 2009Nov6;16(5):401-12.
2) The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 2016, 3rd Edition
3) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition
4) Drug Facts and Comparisons, 2017
5) The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 2016, 3rd Edition
6) Harrison's Manual of Medicine, 2016, 19th Edition
7) NCCN clinical practice guidelines in oncology version 2. 2018 : Chronic Myeloid Leukemia
8) NCCN clinical practice guidelines in oncology v5. 2017 : Acute Lymphoblastic Leukemia
9) ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv41 - iv51, 2017
10) ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (Supplement 5): iv69 - iv82, 2016
11) J.E. Cortes et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome - Positive Leukemias. The New England Journal of Medicine, 2013;369(19):1783-96

12) 환자는 질병 단계, 타 약물 불내성/저항성 및 T315I 돌연변이 여부에 따라 6개의 코호트로 분류

- A: 만성기 CML, dasatinib 또는 nilotinib에 불내성/저항성 (n=203)
- B: 만성기 CML, T315I 양성(n=64)
- C: 가속기 CML, dasatinib 또는 nilotinib에 불내성/저항성 (n=65)
- D: 가속기 CML, T315I 양성 (n=18)
- E: 급성기 CML, dasatinib 또는 nilotinib에 불내성/저항성 (n=38)
- F: 급성기 CML, T315I 양성 (n=24)

* CP-CML에서의 저항성은 선행 TKI 요법을 받는 동안 완전 혈액학적 반응 (3개월 후), 소수 세포 유전학적 반응 (6개월 후) 또는 주요 세포유전학적 반응 (12개월 후)의 도달에 실패한 것으로 정의하였다. 선행 TKI 요법을 받는 동안 어느 시점에서든 반응의 소실, 또는 완전 세포유전학적 반응이 없는 상태에서 키나제 영역 돌연변이의 발생 또는 AP-CML 또는 BP-CML로의 진행을 경험한 CP-CML 환자도 저항성으로 간주하였다. AP-CML, BP-CML 및 Ph+ ALL에서의 저항성은 선행 TKI 요법 도중 주요 혈액학적 반응 (AP-CML에서 3개월까지, 그리고 BP-CML 및 Ph+ ALL에서 1개월까지)에의 도달 실패, 주요 혈액학적 반응의 소실 (시점 상관없이), 또는 완전 주요 혈액학적 반응이 없는 상태에서 키나제 영역 돌연변이의 발생으로 정의하였다.

13) 주요 세포유전학적 반응 (MCyR) = CCyR + PCyR

완전 세포유전학적 반응 (CCyR) : 검출 가능한 Ph+ 세포 없음

부분 세포유전학적 반응 (PCyR) : 최소 20개의 분열중기세포 중 1%에서 35%의 필라델피아 염색체 존재

14) 완전 혈액학적 반응 (CHR) : WBC ≤ ULN, ANC ≥1000/mm3, 혈소판 ≥100,000/mm3, 말초 혈액에 모세포 또는 전골수세포 없음, 골수 모세포 ≤5%, <5% 말초 혈액의 골수구와 후골수구 합, 말초 혈액의 호염기성 세포 <5%, 골수외 관여 없음 (간비대 또는 간비장비대는 포함하지 않음)

15) 주요 분자학적 반응(MMR) : 역전사 중합효소 연쇄반응검사(qRT PCR)로 검사했을 때, International Scale(IS)로 BCR-ABL / ABL 의 비율이 0.1% 이하인 것

16) MaHR : CHR (Complete hematologic response) 또는 NEL (No evidence of leukemia)

CHR (Complete hematologic response) : WBC ≤ ULN, ANC ≥1000/mm3, 혈소판 ≥ 100,000/mm3, 말초 혈액에 모세포 또는 전골수세포 없음, 골수 모세포 ≤5%, <5% 말초 혈액의 골수구와 후골수구 합, 말초 혈액의 호염기성 세포 <5%, 골수외 관여 없음 (간비대 또는 간비장비대는 포함하지 않음)

NEL : 백혈병의 증거가 없는 상태

17) Hagop M. Kantarjian. et al. Five-year results of the ponatinib phase II PACE trial in heavily pretreated CP-CML patients (pts). J Clin Oncol 35, 2017(suppl; abstr 7012)

18) FDA, KFDA 허가사항

19) J.E. Cortes et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome - Positive Leukemias. The New England Journal of Medicine, 2013;369(19):1783-96

20) Total (N=32)

Ph+ALL, Resistant/Intolerant to dasatinib, nilotinib (N=10)

Ph+ALL, T315I (N=22)

21) J.E. Cortes et al. Long-Term Follow-up of Ponatinib Efficacy and Safety in the Phase 2 PACE Trial, Blood 2014;124:3115

22) J.E. Cortes et al. Ponatinib Efficacy and Safety in Heavily Pretreated Leukemia Patients : 3-Year Results of the PACE trial (초록), 20th Congress of European Hematology Association, P234, 11 - 14 June, 2015

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

24)

- ①과 ②의 환자수 합산하면 [redacted]명으로 추정됨.

① 만성골수성백혈병 상병(AC921)으로 imatinib을 청구한 환자수를 산출 후 imatinib을 1차 약제로 썼을 때의 실패 비율, 2세대 약제를 2차로 썼을 때 실패 비율을 적용하여 산출함. ② 만성골수성백혈병 상병(AC921)으로 dasatinib, nilotinib, radotinib을 청구한 환자수를 산출 후 2세대 약제를 1차 약제로 썼을 때 실패 비율을 적용하여 산출함. 치료 실패 비율은 약제 투여 후 3개월 시점에 BCR-ABL>10%인 환자 비율(NCCN가이드라인- TKI 변경기준)을 반영함.

- 관련학회에서는 약 [redacted]명으로 대상 환자수를 추정함. (대한종양내과학회, 대한혈액학회)

25) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가

26)

- 급성림프구성백혈병 상병(AC910)으로 dasatinib을 청구한 환자수를 산출 후 dasatinib 투여 후 질병이 진행된 환자 비율을 적용하면 [redacted]명으로 추정됨.

- 관련학회에서는 약 [redacted]명으로 대상 환자수를 추정함. (대한종양내과학회, 대한혈액학회)