

## 약제 요양 급여의 적정성 평가 결과

Cetuximab 5mg/ml, 100mg, 500mg

(얼비투스주 5밀리그램/밀리리터, 100, 500mg, 머크(주))

### □ 제형, 성분·함량 :

- 무색투명한 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제  
cetuximab 100mg/20ml 바이알, 500mg/100ml 바이알

### □ 효능 효과 :

- EGFR-양성, KRAS 정상형(wild-type)인 전이성 직결장암 환자에서의
  - 항암화학요법과의 병용요법
  - Irinotecan에 내약성이 없으며, Oxaliplatin 과 Irinotecan을 포함한 요법에 실패한 환자에서의 단독요법
- 두경부 편평세포암 환자에서의
  - 국소 진행성 질환에 방사선요법과의 병용요법
  - 재발성 및/또는 전이성 질환에 platinum계 약물을 기본으로 하는 항암화학요법과의 병용요법

### □ 약제 급여 평가 위원회 심의 일

**2013년 제11차 약제급여평가위원회 : 2013년 11월 7일**

- 암질환심의회위원회 심의일 : 2013년 10월 16일, 2011년 12월 14일<sup>1)</sup>

※ 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. EGFR-양성, KRAS 정상형(wild-type)인 전이성 직결장암 환자에서의 항암 화학요법과의 병용요법, Irinotecan에 내약성이 없으며, Oxaliplatin과 Irinotecan을 포함한 요법에 실패한 환자에서의 단독요법 2. 두경부 편평세포암 환자에서의 국소 진행성 질환에 방사선요법과의 병용요법, 재발성 및/또는 전이성 질환에 platinum계 약물을 기본으로 하는 항암화학요법과의 병용요법”에 허가받은 약제로, 직결장암에서 cetuximab+FOLFIRI군은 FOLFIRI군 대비, 두경부 편평세포암 환자에서의 cetuximab+방사선요법요법은 방사선단독요법 대비 임상적 개선이 인정되나, 직결장암에서 대체 약제 대비 소요비용이 고가이고 경제성평가 결과 비용효과적이지 않음.
- 다만, 정부가 중증질환 보장성 강화를 위해 도입한 위험분담제 적용대상에 해당하고,
  - 제약사가 제시한 위험분담제안(리펀드 방식)에 따른 경제성평가 결과와
  - 정부의 중증질환 보장성 시책<sup>2)</sup>에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려 시 제출된 비용효과비를 수용하여 급여로 함.
- 두경부암에서 경제성 평가 결과 비용효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

## 나. 평가 내용

- 진료상 필수 여부
  - 신청품은 “ 1. EGFR-양성, KRAS 정상형(wild-type)인 전이성 직결장암 환자에서의 항암 화학요법과의 병용요법, Irinotecan에 내약성이 없으며, Oxaliplatin 과 Irinotecan을 포함한 요법에 실패한 환자에서의 단독요법 2. 두경부 편평세포암 환자에서의 국소 진행성 질환에 방사선요법과의 병용요법, 재발성 및/또는 전이성 질환에 platinum계 약물을 기본으로 하는 항암화학요법과의 병용요법”에 허가받은 약제로, 각 암종별 급여 가능한 요법이 공고되어 있으므로, 대체가능성을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.
- 임상적 유용성
  - 신청품은 EGFR을 타겟으로 하는 chimeric monoclonal IgG1 anti-EGFR antibody로, 직결장암 및 두경부암에 허가 받은 약제임<sup>3)4)</sup>.
  - 신청품은 교과서 및 가이드라인 상 EGFR-양성 전이성 직결장암 환자를 대상으로 진행한 임상시험 결과를 토대로 KRAS 정상형(wild-type) 전이성 직결장암에서 FOLFIRI 등 항암화학요법과 병용투여 하도록 추천되고 있으며 국소진행성 두경부암환자에서 cetuximab+RT는 RT단독에 비하여 더 높은 반응율, 더 긴 생존을 보이며 RT와 병용하

여 사용가능한 항암제의 하나로 추천되고 있음<sup>5)6)7)</sup>

- EGFR-양성인 절제가 가능하지 않은 전이가 있는 직결장암환자에 대하여 cetuximab+FOLFIRI(n=599)과 FOLFIRI 단독(n=599)을 무작위배정했을 때<sup>8)</sup> 무진행생존(중앙값)은 cetuximab + FOLFIRI군 8.9개월, FOLFIRI 단독군 8.0개월이었고 생존은 두 군간 유의한 차이가 없었음<sup>9)10)11)</sup>
  - grade 3 or 4 이상반응의 overall incidence는 cetuximab + FOLFIRI군 79.3%, FOLFIRI 단독군 61.0%이었음 (P<0.001)<sup>12)</sup>
  - subgroup: KRAS 정상형(wild-type)에 대한 cetuximab+FOLFIRI군의 FOLFIRI 단독군 대비 무진행생존(중앙값) 9.9 vs 8.7개월(hazard ratio [HR] 0.68, 95% CI, 0.50 to 0.94; P = 0.02), 생존(중앙값)은 24.9 vs 21.0개월(HR 0.84, 95% CI, 0.64-1.11)이었음.
- Van Cutsem 2009의 업데이트 자료<sup>13)</sup>에 따르면 KRAS 정상형(n=666)<sup>14)</sup>에 대한 cetuximab+FOLFIRI군의 FOLFIRI 단독군 대비 생존(중앙값, 23.5 vs 20.0개월, HR, 0.796; P=.0093), 무진행생존(중앙값, 9.9 vs 8.4 개월; HR, 0.696; P=.0012), 반응률(57.3 vs 39.7%; odds ratio, 2.069; P <.001)이 유의한 개선을 보임<sup>15)</sup>.
- EGFR-양성 KRAS 정상형 전이성 직결장암에 대하여 무작위 배정하여 cetuximab+FOLFIRI(n=297)과 bevacizumab+FOLFIRI(n=295)을 투여했을 때, cetuximab+FOLFIRI군은 bevacizumab+FOLFIRI군 대비 PFS(median, 10.0 vs 10.3 months; HR, 1.06; P=.547), 반응률(62.0 vs 58.0%; odds ratio, 1.18; P=.183)은 유의한 개선을 보이지 못했으나, OS (median, 28.7 vs 25.0 months, HR, 0.77; P=.0017)에 있어 유의한 개선을 보임. 단, 이 결과는 2013년에 ASCO, WCGIC, ECC에서 발표된 자료로 아직 정식 논문으로 게재되지 않은 자료로 해석에 주의가 필요함.<sup>16)</sup>
- 국소진행성 두경부암환자에<sup>17)</sup> RT(고선량 방사선) 단독요법(n=213) 또는 RT+cetuximab(n=211)을 무작위 배정하여 투여했을 때<sup>18)</sup> 1차 변수<sup>19)</sup>인 국소조절기간(중앙값)은 RT+cetuximab군 24.4개월, RT단독군 14.9개월(HR for locoregional progression or death, 0.68; P = 0.005), 추적조사(중앙값) 54.0개월에서, 생존(중앙값)은 49.0개월 vs 29.3개월(HR for death, 0.74; P = 0.03), 무진행생존(중앙값)은 17.1개월 vs 12.4개월(HR for disease progression or death, 0.70; P = 0.006)이었음.
- Bonner 2006의 업데이트에 따르면 생존(중앙값)은 RT+cetuximab 49.0개월(95% CI 32.8-69.5) vs RT 단독군 29.3개월(20.6-41.4), 5년 생존은 RT+cetuximab 45.6%, RT단독군 36.4%이었음(HR 0.73, 95% CI 0.56-0.95; p=0.018)[추적조사(중앙값) 60개월]<sup>20)</sup>.

## ○ 비용 효과성

### 1) EGFR-양성, KRAS 정상형인 전이성 직결장암

- 신청품은 EGFR 양성이고 KRAS 정상형(wild type)인 전이성 결장, 직장암환자에서

FOLFIRI+cetuximab요법이 급여가능(안, █████)한 것으로 검토되었으므로 급여기준(안) 대상환자에 대하여 사용가능한 FOLOX, FOLFIRI요법을 FOLFIRI+ cetuximab의 대체 약제로 선정함.

- EGFR-양성 전이성 직결장암에 대하여 cetuximab+FOLFIRI(n=599)과 FOLFIRI 단독(n=599)을 투여한 임상시험결과 KRAS 정상형(n=666)에 대하여 cetuximab+FOLFIRI군은 FOLFIRI 단독군 대비 생존(중앙값, 23.5 vs 20.0개월, HR, 0.796; P=.0093), 무진행생존(중앙값, 9.9 vs 8.4 개월; HR, 0.696; P=.0012), 반응률(57.3 vs 39.7%; odds ratio, 2.069; P <.001)이 유의한 개선을 보였고<sup>21)</sup>,
- 신청품(FOLFIRI+ cetuximab)의 1주기 투약비용은 신청약가 기준 █████원(위험분담신청가 기준:█████원)으로, 대체약제(FOFIRI 또는 FOLFOX)의 투약비용 █████원; 산술평균<sup>22)</sup> █████원 보다 고가임.
  - 신청품은 참고약제(FOLFIRI+ bevacizumab)보다 1주기 투약비용이 고가임.
- 경제성 평가 결과 신청약가 기준 ICER가 █████원/QALY이고, 제약사가 제시한 위험분담 제안(리펀드 방식)에 따른 경제성평가 결과 ICER가 █████원/QALY임.
- EGFR 양성이고 KRAS 정상형(wild type)인 전이성 결장, 직장암 환자에의 “irinotecan + cetuximab 병용요법[██████████]” 및 “Oxaliplatin 과 Irinotecan을 포함한 요법에 실패한 환자에의 단독요법”에 대하여는 비용효과성(경제성 평가)자료 등이 제출되지 않음.

## 2) 두경부 편평세포암

- 신청품은 국소진행성 stage III, IV(non-metastatic) 두경부 편평상피세포암에서 cetuximab + RT요법이 platinum-based chemoradiotherapy를 시행할 수 없으며 (contraindicated), Karnofsky 기준 일상생활수행능력평가 지표가 90%이상에 해당하는 환자에 대하여 급여가능(안, █████)한 것으로 검토되었으므로 급여기준(안) 대상환자에 대하여 사용가능한 RT 단독요법을 cetuximab + RT요법의 대체약제(요법)로 선정함.
- 국소 진행성 두경부 편평세포암에서 방사선요법과의 병용요법으로 투여한 임상시험결과 국소조절기간(중앙값), 무진행생존(중앙값)<sup>23)</sup> 생존(중앙값), 5년 생존<sup>24)</sup> 등은 RT+cetuximab군이 RT단독군 대비 유의한 차이가 있었고,
- 신청품(cetuximab + RT)의 투약비용(8주 기준)은 신청약가 기준 █████원(신청품:█████원)으로 대체요법(방사선단독요법)의 소요비용 █████원 보다 고가임<sup>25)</sup>.
  - ※ 위험분담신청가 기준: cetuximab + RT)의 투약비용 █████원 (신청품:█████원)
- 비용효용분석 결과 Karnofsky 기준 일상생활수행능력평가 지표가 90%이상군에서 신청약가 기준 ICER가 █████원/QALY이고, 제약사가 제시한 위험분담제안(리펀드 방식)에 따른 경제성평가 결과 ICER가 █████원/QALY임(Karnofsky 기준 일상생활수행능력평가 지

표가 60-80%군에서는 신청품이 열등대안임).

- 두경부 편평세포암 환자에의 “재발성 및/또는 전이성 질환에 platinum계 약물을 기본으로 하는 항암화학요법과의 병용요법“에 대하여는 비용효과성(경제성 평가) 자료 등이 제출되지 않음.

○ 재정 영향<sup>26)</sup>

1) EGFR-양성, KRAS 정상형인 전이성 직결장암; FOLFIRI+ cetuximab

- 신청약가 기준

- EGFR-양성, KRAS 정상형인 전이성 직결장암 환자에 대하여 제약사 제출 예상사용량<sup>27)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>28)</sup>은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고, 신청품은 기존 요법에 병용으로 추가하는 약제에 해당하여 대체로 인한 재정소요금액도 절대재정소요금액과 동일함.<sup>29)</sup>
- 신청품이 1차 항암화학요법 FOLFIRI 요법 외 타 요법의 시장을 일부 점유한다고 가정시 절대재정소요금액<sup>30)</sup>은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원임
- 신청품 투여기간을 24주 기준으로 제출하여 투여기간 변동 등에 따라 변동 가능함.

- 위험분담신청가 기준

- EGFR-양성, KRAS 정상형인 전이성 직결장암 환자에 대하여 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>31)</sup>은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고, 신청품은 기존 요법에 병용으로 추가하는 약제에 해당하여 대체로 인한 재정소요금액도 절대재정소요금액과 동일함.<sup>32)</sup>
- 신청품이 1차 항암화학요법 FOLFIRI 요법 외 타 요법의 시장을 일부 점유한다고 가정시 절대재정소요금액<sup>33)</sup>은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원임
- 신청품 투여기간을 24주 기준으로 제출하여 투여기간 변동 등에 따라 변동 가능함

2) 두경부 편평세포암 국소 진행성, (platinum-based) chemoradiotherapy를 시행할 수 없는 환자: RT+cetuximab

- 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량<sup>34)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>35)</sup>은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고, RT+ cetuximab은 RT의 대체를 가정시<sup>36)</sup> 신청품은 기존 요법에 병용으로 추가하는 약제에 해당하여 대체로 인한 재정소요금액도 절대재정소요금액과 동일함.<sup>37)</sup>

- 위험분담신청가 기준

- 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>38)</sup>은 1차년도

에 약 ■■■ 원, 3차년도에 약■■■ 원이 되고, RT+ cetuximab은 RT의 대체를 가정 시<sup>39)</sup> 신청품은 기존 요법에 병용으로 추가하는 약제에 해당하여 대체로 인한 재정소요금액도 절대재정소요금액과 동일함.<sup>40)</sup>

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 프랑스, 독일, 영국, 이태리, 스위스, 일본에 등재되어 있음.

## Reference

- 1) 신청품은 재결정신청된 품목으로 2011년 기 결정신청 당시의 암질환심의위원회 검토 결과임.
- 2) 보건복지부 보도자료(2013.9.17): 표적항암제 등 고가 보험약이 확대된다.
- 3) Goldman: Cecil Medicine, 24th ed.
- 4) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9e
- 5) NCCN guideline v3.2013 colon cancer
- 6) ESMO Clinical Practice Guideline
- 7) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9e
- 8) randomized, open-label, multicenter study comparing 14-day cycles of cetuximab plus FOLFIRI and FOLFIRI alone.
- 9) hazard ratio for progression-free survival in the cetuximab+FOLFIRI group as compared with the FOLFIRI group: 0.85 (95% confidence interval [CI], 0.72 to 0.99; P = 0.048),
  - median os, 19.9months vs 18.6months, adjusted hazard ratio for death with cetuximab plus FOLFIRI: 0.93 (95% CI, 0.81 to 1.07; P = 0.31)
- 10) The median duration of follow-up was 29.9 months (95% confidence interval [CI], 29.1 to 30.5) with cetuximab plus FOLFIRI and 29.4 months (95% CI, 28.8 to 30.4) with FOLFIRI alone.
- 11) Van Cutsem E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009 Apr 2;360(14):1408-17.
- 12) skin reactions (which were grade 3 only) (in 19.7% vs. 0.2% of patients, P<0.001), infusion-related reactions (in 2.5% vs. 0%, P<0.001), and diarrhea (in 15.7% vs. 10.5%, P = 0.008).
- 13) An updated analysis of overall survival was therefore carried out with a new cutoff date of May 31, 2009, giving an overall median duration of follow-up of 46.8months for patients receiving cetuximab plus FOLFIRI and 46.2months for those receiving FOLFIRI alone.
- 14) The ascertainment rate of patients analyzed for tumor KRAS status was increased from 45% to 89%, with mutations detected in 37% of tumors.
- 15) Van Cutsem E et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol. 2011 May 20;29(15):2011-9. Epub 2011 Apr 18.
- 16) 제약사 제출 학회 발표자료
- 17) Patients with stage III or IV nonmetastatic, measurable squamous-cell carcinoma of the oropharynx, hypopharynx, or larynx were eligible for this international phase 3 study
- 18) cetuximab: RT 1주일 전 cetuximab 400mg/mm<sup>2</sup>, RT 동안, weekly cetuximab 250mg/mm<sup>2</sup>
- 19) The primary end point: the duration of control of locoregional disease  
secondary end points: overall survival, progression-free survival, the response rate, and safety
- 20) Bonner JA et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol. 2010 Jan;11(1):21-8. Epub 2009 Nov 10. Erratum in: Lancet Oncol. 2010 Jan;11(1):14.
- 21) Van Cutsem E et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol. 2011 May 20;29(15):2011-9. Epub 2011 Apr 18.
- 22) 비교요법의 직결장암 관련 청구량에서 전이성 환자, KRAS 정상형, EGFR-양성의 구분, 치료 차수 별로 구분하는 것과 고식적요법의 확인 등이 불가능하여, 신청품의 투여 대상인 1차 약제 사용

등에 대한 청구량 비중 확인이 곤란하므로, 대체약제투약비용의 산술평균값으로 비교함

23) Bonner JA et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck N Engl J Med. 2006 Feb 9;354(6):567-78.

24) Bonner JA et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol. 2010 Jan;11(1):21-8. Epub 2009 Nov 10. Erratum in: Lancet Oncol. 2010 Jan;11(1):14.

25) 두 요법 모두 방사선 치료가 투여되며 동일하게 투여된다고 가정함 RT 비용 변동 가능

26) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액(보험자 및 환자 부담금의 합)임.

27)

구분	1차년도	2차년도	3차년도
<b>&lt;현재 FOLFIRI 요법의 시장 점유율을 고려한 예상사용량&gt;</b>			
예상환자수 (명)	■	■	■
예상사용량(100mg) (바이알)	■	■	■
예상사용량(500mg) (바이알)	■	■	■
<b>&lt;1차 항암화학요법 FOLFIRI 요법 외 타 요법의 시장을 일부 점유시&gt;</b>			
예상환자수 (명)	■	■	■
예상사용량(100mg) (바이알)	■	■	■
예상사용량(500mg) (바이알)	■	■	■

28) 신청품 예상사용량(1~3년) x 신청품 투약비용임

29) 재정증감분=신청품 예상사용량(1~3년) x [FOLFIRI+ cetuximab 투약비용-FOLFIRI투약비용]

30) 신청품 예상사용량(1~3년) x 신청품 투약비용임

31) 신청품 예상사용량(1~3년) x 신청품 투약비용(위험분담신청가)임

32) 재정증감분=신청품 예상사용량(1~3년) x [FOLFIRI+ cetuximab 투약비용-FOLFIRI투약비용]

33) 신청품 예상사용량(1~3년) x 신청품 투약비용(위험분담신청가)임

34)

	1차년도	2차년도	3차년도
예상환자수 (명)	■	■	■
예상사용량 (100mg) (바이알)	■	■	■
예상사용량 (500mg) (바이알)	■	■	■

35) 신청품 예상사용량(1~3년) x 신청품 투약비용임

36) RT(방사선 치료) 비용은 동일하다고 가정

37) 재정증감분=신청품 예상사용량(1~3년) x [RT+ cetuximab 소요비용-RT소요비용]

38) 신청품 예상사용량(1~3년) x 신청품 투약비용(위험분담신청가)임

39) RT(방사선 치료) 비용은 동일하다고 가정

40) 재정증감분=신청품 예상사용량(1~3년) x [RT+ cetuximab 소요비용-RT소요비용]