

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

ceritinib 150mg

(자이카디아캡슐150밀리그램(세리티닙), 한국노바티스(주))

☐ 제형, 성분·함량 :

- 1캡슐 중 ceritinib 150mg

☐ 효능 효과 :

- 이전에 크리조티닙으로 치료 받은 적이 있는 ALK 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료

이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

☐ 약제급여평가위원회 심의일

2016년 제5차 약제급여평가위원회 : 2016년 4월 7일

- 암질환심의위원회 심의일 : 2016년 1월 27일

※ 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 “이전에 크리조티닙으로 치료 받은 적이 있는 ALK 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 생존기간(OS) 등이 연장 된 것으로 볼 수 있어 임상적 유용성 개선이 인정되나, 소요비용이 고가임.
- 다만, 신청품은 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 항암제로, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품 안전처의 허가를 받아 근거 생성이 곤란하고, 제 외국 3개국 이상에 등재되어 경제성 평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당하므로, 제 외국 등재 가격을 고려 시 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “이전에 크리조티닙으로 치료 받은 적이 있는 ALK 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료”에 허가 받은 약제로, 비소세포폐암의 2차 이상에 투여할 수 있는 pemetrexed 또는 docetaxel 등이 급여 공고¹⁾되고 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 tyrosine kinase 억제제로²⁾ 염색체 재배열로 생성되는 anaplastic lymphoma kinase(ALK)와 EML4 융합 단백질³⁾에 의한 발암작용을 억제하며⁴⁾ crizotinib에 저항성이 있는 경우에도 효과가 있는 2세대 ALK inhibitor로⁵⁾⁶⁾ crizotinib과 달리 blood-brain barrier를 통과하는 특성이 있어 뇌 전이 환자에게 유용함.⁷⁾
- 교과서⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾ 및 임상진료지침¹¹⁾에서 crizotinib 투여 후 질병이 진행된 ALK 양성, 진행성 및 전이성 비소세포폐암 치료에 사용하는 약제로 신청품 등이 추천되고 있음.¹²⁾

- [단일군 1상 임상시험의 interim analysis¹³⁾] ALK의 유전적 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 ALK 양성¹⁴⁾ 암환자 대상(n=130)¹⁵⁾, 용량-증가(신청품 50~750mg/day) 기간¹⁶⁾ 이후 최대내약용량¹⁷⁾(750mg)을 투여한 연장기간으로 구성된 단일군, 다기관, 1상 임상시험을 수행한 중간분석결과, crizotinib을 이전 치료제로 투여 받은 환자에서 신청품(certinib 750mg/day)의 ORR(Overall Response Rate)은 56%(28명/50명, 95% CI 41-70)로 모두 PR(Partial Response)을 획득한 환자였음.¹⁸⁾
 - Median PFS는, 1일 최소 400mg 이상의 ceritinib을 복용한 비소세포폐암 환자 114명에서는 7개월(95% CI 5.6-9.5), 이전에 crizotinib을 투여 받은 환자 80명에서는 6.9개월(5.3-8.8), 이전에 crizotinib을 투여 받지 않은 환자 34명에서는 10.4개월(4.6-NE)이었으며, PFS평가를 위한 median follow-up기간은 9.5개월임. Overall survival rate는 12개월째 65%로, median 값에 도달하지 못함.¹⁹⁾
 - 1일 400mg 이상의 ceritinib을 복용하여 반응이 나타난 비소세포폐암 환자 66명 중 64%(95% CI 50-74)에서 median duration of response는 8.2개월(6.9-11.4)임.
 - 1일 400mg 이상의 ceritinib을 복용한, CNS로의 전이가 있는 환자(64명)와 전이가 없는 환자(50명)의 PFS는 유사하였음.(각각 6.9개월, 7.0개월, p=0.3 by the log-rank test)
 - 치료관련 grade 3/4의 이상반응은 49%(64/130)에서 발생하였으며, 주요 이상반응은 alanine aminotransferase 상승(n=27), aspartate aminotransferase 상승(n=14), GI events(설사, 오심, 구토) 이었음.
- [단일군 1상, 연장 및 후향적 분석연구²⁰⁾] 기 발표된 1상 임상²¹⁾에 ALK 재배열 비소세포폐암인 더 큰 환자집단²²⁾에서의 항암효과를 확인하고, 뇌 전이된 경우 MRI, CT를 후향적으로 분석한 연구에서 ALK inhibitor-naive 환자의 ORR은 72%(69명/83명, 95% CI 61-82), ALK inhibitor-pretreated 환자는 56%(92명/163명, 49-64)이었음.
 - Median PFS는 18.4개월(95% CI 11.1-NE)로, ALK inhibitor-pretreated 환자는 6.9개월(5.6-8.7), PFS 평가를 위한 median follow-up기간은 11.1개월임. Overall survival은 data cut off 시점(2014.4.14.)에 ALK inhibitor-naive 환자의 경우 median에 도달하지 않았으며(19.6-NE), ALK inhibitor-pretreated 환자에서는 16.7개월(14.8-NE)이었음.
 - Median duration of responses는 ALK inhibitor-naive 환자에서 17개월(95% CI 11.3-NE), ALK inhibitor-pretreated 환자에서 8.3개월(6.8-9.7)이었음.
 - 후향적 분석에 포함된 뇌전이 환자 94명²³⁾에서 median time to responses는 6.1주로, 전체 환자(n=246)의 whole-body response와 일치하였고, ALK inhibitor-naive/pretreated 각각 intracranial disease control²⁴⁾은 79%(15명/19명, 95% CI 54-94), 65%(49명/75명, 54-76)이었음.

Review & Assessment Service

- 
- 건강보험심사평가원
Health Insurance Review & Assessment Service

의 도입 후 절대재정소요금액³⁴⁾은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고, pemetrexed 및 docetaxel의 대체로 재정소요금액³⁵⁾은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원으로 증가될 것으로 예상됨.

- 다만, 제약사 제시 예상 사용량 산출 시의 환자 수, 환자별 예상 사용량 등에 따라 변동 가능함.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일에 등재되어 있음.³⁶⁾

Reference

- 1) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험 심사평가원 공고 제 2016-82호(2016.4.1. 시행) 1.항암화학요법 2.비소세포폐암
- 2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th ed. 2015.
- 3) EML4-ALK (Echioderm microtubule-associated protein-like 4-ALK) fusion oncogene: 염색체 2p 내에서 small inversion에 의해 발생하는 fusion oncogene으로 EGFR-TKI가 효과가 없는 것으로 알려져 있고, 주로 젊은 연령, 비흡연자 선암 환자에서 발견되는 것으로 알려져 있음. (대한 폐암학회, 폐암진료지침, 2010.10.)
- 4) ALK 유전자 재배열은 비소세포폐암에서 약 2~7% 발생함. (Kwak EL et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibitor in non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010;363:1693-703.)
- 5) Goldman-Cecil Medicine, 25th ed. 2016. Chapter 191: Lung cancer and other pulmonary neoplasmas
- 6) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th ed. 2015. Chapter 41: Non-Small Cell Lung Cancer
- 7) 암질환심의위원회 (일자: 2016년 1월 27일)
- 8) Goldman-Cecil Medicine, 25th ed. 2016. Chapter 191: Lung cancer and other pulmonary neoplasmas
- 9) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th ed. 2015.
- 10) Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 6th ed. 2016. Chapter 53: clinical aspects of lung cancer
- 11) NCCN clinical practice guidelines in oncology v4. 2016: Non-Small Cell Lung Cancer
- 12) crizotinib 투여 후 질병 진행된 경우 신청품(certinib)과 함께 추천되는 ALK inhibitor인 alectinib*은 FDA허가 됨. (2015.12.11.)
- * alectinib 허가사항: treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive, metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on or are intolerant to crizotinib.
- 13) Shaw AT. et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014;370(13):1189-97.
- 14) NSCLC 환자는 FISH(fluorescence in situ hybridization)로, 최소 암세포의 15%에서 ALK 재배열이 관찰되어야함.
- 15) 용량증가단계: 59명, 연장연구단계: 71명
전체 130명 중 Non-Small Cell Lung Cancer 환자는 122명(94%), 122명 중 이전 치료제로 crizotinib을 투여 받은 환자는 83명(68%)이었음. 122명에게 투여된 이전치료제(10% 이상 투여된 계열 기준)는 platinum 107명(88%)> pemetrexed 94명(77%)> crizotinib 83명(68%)> taxane 54명(44%)> bevacizumab 31명(25%)> gemcitabine 28명(23%)> erlotinib 27명(22%)> vinorelbine 21명(17%) 순이었음.
- 16) ceritinib 단일 용량 투여 후 3일 동안 약동학 평가기간 거쳐 주기의 남은 기간 동안 경구복용 지속함; ceritinib 1일 용량은 21일 주기로 지속, 초기 용량은 전임상 안전성 자료를 토대로 1일 50mg이었음.
- 17) 최대내약용량(MTD;Maximum Tolerated Dose): dose-limiting toxic events가 환자의 16~33%에서 발생할 가장 높은 가능성과 관련된 용량으로서 과용량(환자의 33%이상에서 dose-limiting toxic events 발생할 확률이 25% 미만) 기준을 초과하지 않는 농도
- 18) crizotinib을 이전 치료제로 투여 받지 않은 환자에서 신청품(certinib 750mg/day)의 ORR(Overall Response Rate)은 64%(18명/28명, 95% CI 44-81)로 모두 PR(Partial Response)을

획득한 환자였음.

- 19) data cutoff 시점(2013.8.2.)에 환자의 72%가 censoring되어 전체 생존율 자료가 불충분하였음.
(최초 환자 등록시점은 2011.11.24.이었고, 마지막 환자는 2012.10.19.에 등록함.)
- 20) Kim DW. et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer(ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet oncol 2016.
- 21) 1상 임상시험의 최초 data cut-off 시점(2013.8.2. 관련문헌: Shaw AT. et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014;370(13):1189-97.)의 환자 (n=130) 중 ALK+ NSCLC로써 750mg/day 투여환자는 78명임.
- 22) 2011.1.24.~2013.1.31.에 등록한 750mg/day 권장용량을 투여 받은 255명 중 ALK rearranged NSCLC 환자는 246명(96%), 이 중 ALK inhibitor naive 환자는 83명(34%), ALK inhibitor pretreated 환자는 163명(66%)임. 163명 ALK inhibitor pretreated 환자 중 149명(91%)은 previous ALK inhibitor 투여 (또는 마지막 투여 후 2주 이내) 후 질병이 진행된 경우임. 모든 ALK inhibitor pretreated 환자는 crizotinib을 투여 받았고 5명의 환자는 crizotinib 후 investigational ALK inhibitor인 alectinib이 투여됨.
- 23) investigator assessment에 의해 baseline (asymptomatic or controlled) brain metastases인 124명(ALK inhibitor naive/pretreated 각각 26명, 98명: 이전에 radiotherapy 받은 환자는 83명 (67%); ALK inhibitor naive/pretreated 각각 15명(58%), 68명(69%)) 중 independent neuroradiologist에 의해 baseline과 최소한 한 가지 post-baseline MRI 또는 CT tumour assessment(20 by CT, 74 by MRI)로 94명의 환자를 후향적으로 confirmation.
- 24) 두 명의 independent neuroradiologist에 의한 central review에 기초함.
- 25) 대한폐암학회 ()
- 26) 대한암학회 ()
- 27) 대한항암요법연구회 ()
- 28) 한국임상암학회 ()
- 29) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험 심사평가원 공고 제 2016-82호(2016.4.1 시행) I.항암화학요법 2.비소세포폐암
- 30)
- 31) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 32)
- 33) 제약사 제출 예상 사용량(캡슐)

1차년도	2차년도	3차년도

- 34) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가
- 35) 재정증감액=(신청약가-대체약제 산술평균가^a) × 제약사 제출 예상 사용량

a:

- 36)