약제 요양 급여의 적정성 평가 결과

cetuximab 5mg/mL

(얼비툭스 주 5mg/mL, (주)머크)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- cetuximab 5mg/mL
  - cetuximab 100mg/20ml 바이알
  - cetuximab 500mg/100ml 바이알

☐ **효능 효과 :**

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

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의일**

2012년 제5차 약제급여평가위원회 : 2012년 4월 26일

- 암질환심의위원회 심의일 : 2011년 12월 14일

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

가. 평가 결과

☐ 비급여

○ 신청품은 “1. EGFR-양성, KRAS 정상형(wild-type)인 전이성 직결장암 환자에의 항암화학요법과의 병용요법, Irinotecan에 내약성이 없으며, Oxaliplatin과 Irinotecan을 포함한 요법에 실패한 환자에의 단독요법 2. 두경부 편평세포암 환자에의 국소 진행성 질환에 방사선요법과의 병용요법, 재발성 및/또는 전이성 질환에 platinum계 약물을 기본으로 하는 항암화학요법과의 병용요법”에 허가받은 약제로 직결장암에의 cetuximab+FOLFIRI요법은 FOLFIRI요법 대비, 두경부 편평세포암 환자에의 cetuximab+방사선요법은 방사선단독요법 대비 허가범위에서는 임상적으로 개선되었으나, 급여기준(안) 대상 환자에서는 대체요법보다 투약비용이 고가이며 제출된 경제성 평가 자료에 대한 검토 결과에서도 비용효과성이 불분명하므로 비급여함.

- 신청품의 허가 중 “1. EGFR-양성, KRAS 정상형(wild-type)인 전이성 직결장암 환자에의 Irinotecan에 내약성이 없으며, Oxaliplatin 과 Irinotecan을 포함한 요법에 실패한 환자에의 단독요법 2. 두경부 편평세포암 환자에의 재발성 및/또는 전이성 질환에 platinum계 약물을 기본으로 하는 항암화학요법과의 병용요법“과 관련하여서는 비용효과성(경제성 평가)자료 등이 제출되지 않음

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “ 1. EGFR-양성, KRAS 정상형(wild-type)인 전이성 직결장암 환자에의 항암화학요법과의 병용요법, Irinotecan에 내약성이 없으며, Oxaliplatin 과 Irinotecan을 포함한 요법에 실패한 환자에의 단독요법 2. 두경부 편평세포암 환자에의 국소 진행성 질환에 방사선요법과의 병용요법, 재발성 및/또는 전이성 질환에 platinum계 약물을 기본으로 하는 항암화학요법과의 병용요법”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 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[1)2)].

- 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[3)4)5)] 국소진행성 두경부암환자에서

cetuximab+RT는 RT단독에 비하여 더 높은 반응율, 더 긴 생존을 보이며 RT와 병용하여 사용가능한 항암제의 하나로 추천되고 있음[6)7)].

- EGFR-양성인 절제가 가능하지 않은 전이가 있는 직결장암환자에 대하여 cetuximab+FOLFIRI(n=599)과 FOLFIRI 단독(n=599)을 무작위배정했을 때[8)] 무진행생존(중앙값)은 cetuximab + FOLFIRI군 8.9개월, FOLFIRI 단독군 8.0개월이었고 생존은 두 군간 유의한 차이가 없었음[9)10)11)]
  - grade 3 or 4 이상반응의 overall incidence는 cetuximab + FOLFIRI군 79.3%, FOLFIRI 단독군 61.0%이었음(P<0.001).
  - 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[12)]에 따르면 KRAS 정상형(n=666)[13)]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[14)].
- 국소진행성 두경부암환자에[15)] RT(고선량 방사선) 단독요법(n=213) 또는 RT +cetuximab(n=211)을 무작위 배정하여 투여했을 때[16)] 1차 변수인 국소조절기간(중앙값)은 RT+cetuximab군 24.4개월, RT단독군 14.9개월이었음(HR for locoregional progression or death, 0.68; P = 0.005)[17)].
  - 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.
  - 발진(acneiform rash), infusion reactions을 제외하면 grade 3이상의 독성반응의 incidence가 차이가 유의하지는 않았음.
- Bonner 2006의 업데이트 자료[18)]에 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%, RT 단독군 36.4%이었음(HR 0.73, 95% CI 0.56-0.95; p=0.018)[추적조사(중앙값) 60개월].
- Bonner 2006에서 삶의 질(quality of life, QoL)을 EORTC QLQ-C30와 QLQ-H&N35[19)]을 사용하여 baseline 후 12개월까지 측정하였을 때 QoL scores에서 RT+cetuximab 및 RT 단독치료 치료군간 유의한 차이가 없었음[20)].

○ 비용 효과성

1) EGFR-양성, KRAS 정상형인 전이성 직결장암

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

FOLFIRI+cetuximab요법이 급여가능(안, [redacted])한 것으로 검토되었으므로 급여기준(안) 대상환자에 대하여 사용가능한 FOLOX, FOLFIRI요법을 FOLFIRI+ cetuximab의 대체약제로 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 보였으나[21] 개선이 제한적임. 급여기준(안)에 해당하는 환자에 대하여 FOLFIRI+ cetuximab요법의 투약비용은 대체약제(요법)의 투약비용에 비해 고가로 경제성 평가 대상에 해당하나 급여기준(안)에 해당하는 환자군에 대하여는 경제성 평가 자료가 제출되지 않아 비용효과성이 불분명함.
  - 대상환자를 제약사가 경제성평가를 수행한 간전이 환자(LLD: liver limited disease)에 한정하여 볼 때 경제성평가(비용효용분석) 결과 ICER는 [redacted]원/QALY, [redacted]원/LYG로 제출되었으나 자료원 관련 근거수준, 자료원 선정과정, 모델링 과정 등에 있어 불확실성을 고려 시, 현재 제출된 자료로는 비용효과성의 판단이 곤란함[22].

- EGFR 양성이고 KRAS 정상형(wild type)인 전이성 결장, 직장암 환자에의 “irinotecan + cetuximab 병용요법[[redacted]]” 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 60%이상에 모두 해당하는 환자에 대하여 급여가능(안, [redacted])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)[23] 생존(중앙값), 5년 생존[24] 등은 RT+cetuximab군이 RT단독군 대비 유의한 차이가 있었으나 허가범위에서 현재 표준요법인 cisplatin + RT 병용요법과의 대조연구가 없으며 급여기준(안)에 해당하는 환자에 대하여 cetuximab + RT요법의 (투약)비용은 대체약제(요법) (투약)비용 대비 고가로 검토됨[25].

- 경제성평가(비용효용분석) 결과 ICER는 [redacted]원/QALY, [redacted]원/LYG로 제출되었으나 제출된 경제성평가의 효과자료원은 급여기준(안) 및 경제성 평가 대상 환자인 (platinum-based) chemoradiotherapy를 시행할 수 없는 환자(contraindicated)에 대한 결

과로 보기 어려운 점 등을 고려 시 현재 제출된 자료로는 비용효과성의 판단이 곤란함[26]

- 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[27]

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

- EGFR-양성, KRAS 정상형인 전이성 직결장암, 간전이 환자에 대하여 제약사 제출 예상사용량[28]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[29]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, FOFIRI+cetuximab은 FOFIRI의 대체를 가정 시 재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원 증가 될 것으로 예상됨[30].

- EGFR-양성, KRAS 정상형인 전이성 직결장암(FOLFIRI+ cetuximab) 환자에 대하여 제약사 제출 자료를 참조하여 추정한 예상 환자수 적용 시[31], 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 투여기간 [redacted]기준[32] 약 [redacted]원, 투여기간 [redacted][33] 기준 약 [redacted]이 될 것으로 예상됨.

- 신청품 투여환자수, 투여기간[34], 대체약제, 점유율 등에 따라 변동 가능함.

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

- 제약사 제출 예상사용량[35]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[36]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, RT+ cetuximab은 RT의 대체를 가정 시[37] 재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 증가 될 것으로 예상됨.

- 신청품 투여환자수, 투여기간, 점유율 등에 따라 변동 가능함.

○ 제 외국 등재 현황

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

Reference

1) Goldman: Cecil Medicine, 24th ed.
2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9e
3) NCCN guideline v3.2012 colon cancer
4) ESMO Clinical Practice Guideline
5) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9e
6) NCCN Clinical Practice Guideline v2.2011
7) ESMO Clinical Practice Guideline
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) 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.
13) The ascertainment rate of patients analyzed for tumor KRAS status was increased from 45% to 89%, with mutations detected in 37% of tumors.
14) 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.
15) 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
16) cetuximab: RT 1주일 전 cetuximab 400㎎/㎡, RT 동안, weekly cetuximab 250㎎/㎡
17) 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.
18) 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.
19) European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30) and EORTC QLQ Head and Neck Cancer-Specific Module(H&N35)
20) Curran D et al. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. ,J Clin Oncol. 2007 Jun 1;25(16):2191-7. Erratum in: J Clin Oncol. 2007 Aug 20;25(24):3790
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) [redacted]
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

26) [redacted]
27) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
28) [redacted]
29) 신청품 예상사용량(1~3년) x 신청품 투약비용(신청가)임
30) 재정증감분=신청품 예상사용량(1~3년) x [FOLFIRI+ cetuximab 투약비용-FOLFIRI투약비용]
31) [redacted]
32) [redacted]
33) [redacted]
34) [redacted]
35) [redacted]
36) 신청품 예상사용량(1~3년) x 신청품 투약비용(신청가)임
37) RT(방사선 치료) 비용은 동일하다고 가정