

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

nilotinib 150, 200mg (타시그나캡슐, 한국노바티스(주))

제형, 성분·함량 :

- 1 캡슐 중 nilotinib 150, 200mg

효능 효과 :

- 새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료
- 이매티닙을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 가속기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료.

약제 급여 평가 위원회 심의일

2011년 제8차 약제급여평가위원회 : 2011년 6월 16일

- 암질환심의위원회 심의일 : 2011년 6월 1일

※ 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

급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료”에 사용하는 1차요법에서 대체약제 대비 주요 분자생물학적 반응률 등이 개선되었고, 비용효과성이 인정되므로 급여의 적정성이 있음.
- 신청품은 “이매티닙을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 가속기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료”에 사용하는 2차 이상 요법에서 대체약제 대비 효과가 열등하다고 보기 어렵고 투약비용이 저렴하므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “새로 진단된 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료” 및 “이매티닙을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 가속기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 현재 동일 적응증에 허가받은 imatinib, dasatinib 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 tyrosine kinase inhibitor 계열 약제¹⁾로, 교과서 및 임상진료지침에서 새로 진단받은 만성기 CML 환자²⁾의 치료 및 imatinib에 실패한 만성기 또는 가속기 CML 환자의 치료¹⁾³⁾⁴⁾에 사용하도록 추천됨
- 새로 진단된 Ph+ CML 만성기 환자(n=846)를 대상으로 imatinib 대조 3상 임상시험⁵⁾을 수행한 결과, nilotinib 300mg군의 12개월째 주요 분자생물학적 반응(major molecular response, MMR) 비율이 imatinib군에 비해 유의하게 높았음(44% vs 22%, p<0.001)
 - 12개월째 nilotinib 300mg군의 CCyR(완전 세포유전학적 반응) 비율이 imatinib군에 비해 유의하게 높았고(80% vs 65%, p<0.001), 가속기 및 급성기 상태로 악화되는 환자수는 nilotinib 300mg군에서 2명(<1%)으로 imatinib군 11명(4%) 보다 적었음.
 - nilotinib군에서 발생한 흔한 이상반응은 발진, 두통, 가려움 등이었고, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin 수치 상승이 imatinib군에 비해

빈번히 발생하였음.

- imatinib에 저항성 또는 불내성인 CML 만성기 환자(N=280)를 대상으로 단일군 2상 공개 임상시험⁶⁾을 수행한 결과, 주요 세포유전학적반응(Major cytogenetic response, MCyR)을 보인 환자는 저항성 94명(48%), 불내성 40명(47%)이었음.
- imatinib에 저항성 또는 불내성인 CML 가속기 환자(N=119)를 대상으로 단일군 2상 공개 임상시험⁷⁾을 수행한 결과, 저항성 및 불내성 환자 구분 없이 전체 환자에 대한 CHR은 31명(26%), MCyR은 35명(29%)이었음.
- dasatinib과 nilotinib을 차단하는 target이 달라 이상반응 발생 양상이 다르고 imatinib에 저항성이 있는 돌연변이에 각 약제별로 다른 효과를 나타내므로, 환자의 기왕력에 따라 다른 약제를 고려해야 함⁸⁾

○ 비용 효과성

1) 1차 요법

- 새로 진단된 만성기 CML 치료(1차요법)에 사용하도록 보험 급여⁹⁾되고 있는 imatinib을 대체약제로 선정하였음.
 - 대체약제와의 직접비교 임상시험 결과, 주요분자생물학적 반응률 및 완전세포유전학적 반응률이 대체약제 대비 유의하게 개선되었으며, 신청품의 1일 투약비용(■■■■■)은 대체약제의 1일 투약비용과 ■■■■■ 비용 효과성이 인정됨.

2) 2차 요법

- imatinib을 포함하는 선행요법에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 가속기 CML 치료(2차요법)에서 보험급여⁹⁾되는 dasatinib과 고용량 imatinib을 대체약제로 선정하였음.
 - 신청품과 대체약제와의 직접비교 임상시험자료가 없고 대상환자군 및 안전성 profile이 달라 대체약제와의 상대적 임상적 유용성 비교에 어려움이 있으나 가이드라인²⁾³⁾에서 동일선상에서 추천되고 있고 투약비용 비교 결과 신청품의 1일 투약비용(■■■■■ 원)은 대체약제 가중일일투약비용(■■■■■ 원)¹⁰⁾보다 저가임.¹¹⁾

○ 재정 영향¹²⁾

1) 1차 요법

- 해당적응증의 대상 환자수¹³⁾는 1차년도 ■■■■■ 명, 3차년도 약 ■■■■■ 명이고, 제약사 제출 예상사용량¹⁴⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁵⁾은 1차년도에 약 ■■■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■■■ 원이 되고, imatinib의 대체로 재정소요금액은 ■■■■■¹⁶⁾.

2) 2차 이상 요법

- 해당적응증의 대상 환자수¹⁷⁾는 1차년도 약 █ 명, 3차년도 약 █ 명이고, 제약사 제출 예상사용량¹⁸⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁹⁾은 1차년도에 약 █ 원, 3차년도에 약 █ 원이 되고, dasatinib 및 고용량 imatinib²⁰⁾의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 █ 원, 3차년도에 약 █ 원 절감될 것으로 예상됨²¹⁾.
 - 대체 약제의 급여범위²²⁾ 및 점유율에 따라 변동 가능함.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 및 호주 등에 등재되어 있음

Reference

- 1) Cancer, principle and practice of oncology, 8th Ed.
 - 2) CML NCCN v2.2011
 - 3) National Cancer Institute(NCI) 2010 Chronic Myelogenous Leukemia treatment (PDQ)
 - 4) Clinical Oncology, 4th Ed.
 - 5) Saglio G et al. Nilotinib versus Imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362(24):2251-9
 - 6) Kantarjian HM et al. Nilotinib(formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110(10):3540-3546
 - 7) Philipp le Coutre et al, Nilotinib(formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2008;111:1834-1839
 - 8) 대한혈액학회 █
 - 9) 암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항
 - 10) 임상근거자료로 추정된 imatinib 실패한 만성기, 가속기 CML 환자의 비율은 전체 CML 환자중 각각 12.6%:9.24%으로, 만성기, 가속기 환자의 일일 투약비용에 해당 비율로 가중함.
 - 11) 고용량 imatinib은 신청품의 대상환자군에 비해 치료 범위가 제한적이고 유사 적응증에 기등재된 약제인 Dasatinib과의 직접임상시험에서 효과가 열등한 열등대안으로 대체약제 가중평균가 산출 시 제외함(관련근거: 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.3.2. 투약(소요)비용 비교대상)
 - 12) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
 - 13) 전체 인구수 x CML 발병률 x 제약사예상점유율
- ※CML 발병률: 10만명 당 0.55명(대한혈액학회 발간 “혈액학”, 2007)
- ※ █
- 14) 제약사제출 예상사용량 █
 - 15) 제약사제출 예상사용량 x 150mg 신청가

16) [REDACTED]

17) C921(CML) 상병에 해당하는 imatinib 청구 예상 환자 x 37.9%(저항성: 21.8% 및 불내약성비율: 16.1%) x 제약사예상점유율

* [REDACTED]

18) 제약사제출 예상사용량 [REDACTED]

19) 제약사제출 예상사용량 x 200mg 신청가

20) dasatinib과 고용량 imatinib을 포함한 가중1일투약비용 기준

21) 재정증감액=(신청약가 - 대체약제 가중평균가) x 제약사제시 예상사용량

22) [REDACTED]