

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

alectinib hydrochloride (as alectinib 0.15g)
(알렉티닙캡슐150밀리그램(알렉티닙염산염), (주)한국로슈)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1캡슐 중 alectinib 0.15g

☐ **효능 효과 :**

- 이전에 크리조티닙으로 치료 받은 적이 있는 ALK 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료
- 이 약의 유효성은 반응을 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2017년 제8차 약제급여평가위원회 : 2017년 7월 6일

- 암질환심의위원회 심의일 : 2017년 4월 12일

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

가. 평가 결과

□ 최종결과

○ 제약사가 ■■■■■ 원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음

※ 2017년 제8차 약제급여평가위원회 평가결과: 비급여

- 신청품은 “이전에 크리조티닙으로 치료 받은 적이 있는 ALK 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 임상적 유용성이 유사하나, 투약비용이 대체약제보다 고가로 비용 효과적이지 않으므로 비급여함
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액 (■■■■■) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의 ■■■%) 이하를 수용할 경우 상한금액 협상 절차를 생략함
- 또한 신청품은 경제성평가 자료제출 생략가능 약제와 치료적위치가 동등한 후속제품으로 위험분담제(총액제한형)를 적용하여야 하는 바, 협상 시 이를 고려하도록 함

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, 동일한 적응증에 허가된 ceritinib이 급여공고¹⁾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 억제제로, 염색체 재배열로 생성되는 anaplastic lymphoma kinase(ALK)와 EML4 융합 단백질²⁾에 의한 발암작용을 억제하며³⁾ crizotinib에 저항성이 있는 경우에도 효과가 있는 2세대 ALK inhibitor로⁴⁾⁵⁾ crizotinib과 달리 blood-brain barrier를 통과하는 특성이 있어 뇌 전이 환자에게 유용함⁶⁾

- 신청품은 교과서⁷⁾⁸⁾⁹⁾ 및 임상진료지침¹⁰⁾¹¹⁾에서 crizotinib 투여 후 질병이 진행된 ALK 양성, 진행성 및 전이성 비소세포폐암 치료에 사용하는 약제로 추천되고 있음
- [단일군 2상 임상-①]¹²⁾ crizotinib 투여 후 질병이 진행된, ALK 양성, 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 대상(n=87), 단일군, 다기관, 공개, 2상 임상시험을 수행한 결과, 1차 유효성 평가지표인 primary analysis (mF/U 4.8개월)에서의 ORR(Objective Response Rate)¹³⁾은 48%(33명/69명¹⁴⁾, 95%CI: 36-60)이었음
 - updated analysis (mF/U 9.9개월)에서의 ORR은 52%(35명/67명¹⁵⁾, 95%CI: 40-65)였으며, 이 시점에서 objective response를 획득한 환자의 반응유지기간(mDOR; median duration of response)은 13.5개월(95%CI: 6.7-NE)¹⁶⁾, 추정된(estimated)¹⁷⁾ 무진행생존기간 (mPFS)은 8.1개월(95%CI: 6.2-12.6)¹⁸⁾, 추정된 12개월 쯤 전체 생존율은 71%(95%CI: 61-81)이었으며, CNS ORR은 75%¹⁹⁾(12/16명²⁰⁾, 95%CI: 48-93), CNS mDOR은 11.1개월(95%CI: 5.8-11.1)이었음
 - 이상반응은 대부분 G1,2로, 가장 흔한 반응은 constipation 31명(36%), fatigue 29명(33%), myalgia 21명(24%), peripheral oedema 20명(23%)이고, 가장 일반적인 G3,4은 alanine aminotransferase (5명(6%)), aspartate aminotransferase (4명(5%))임
- [단일군 2상 임상-②]²¹⁾ crizotinib 투여 후 질병이 진행된, ALK 양성, 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 대상(n=138), 단일군, 다기관, 공개, 2상 임상시험을 수행한 결과, 1차 유효성 평가지표인 IRC²²⁾에 의해 반응평가가 가능한(RE, response evaluable) 환자(n=122)의 ORR은 49%(95% CI, 41-59), updated cut-off시점²³⁾에서의 ORR은 50%(95% CI, 70-86), disease control rate(DCR)은 79%(95% CI, 70-86)이었음
 - 이전치료제로 항암화학요법을 투여 받은 IRC RE 환자(n=96)의 ORR은 44%(95% CI, 34-54)²⁴⁾, updated cut-off시점에서의 ORR은 45%(95% CI, 35-55), DCR은 77%(95% CI, 67-85)이었고, 항암화학요법을 투여받지 않은 환자의 ORR은 69%(95% CI, 48-86)이었음
 - PR을 보인 61명의 환자의 mDOR(median duration of response)은 11.2개월(95% CI, 9.6 - NR), mPFS는 8.9개월(95% CI, 5.6-11.3)²⁵⁾이었음
 - (CNS efficacy) baseline measurable CNS lesion 환자(n=35)의 CNS ORR은 57%(95% CI, 39-74)이고, baseline CNS 전이환자(n=84) 중 CR은 27%(23/84), DCR(disease control rate)은 83%(95% CI, 74-91), DOR(duration of response)은 10.3개월이었음(95% CI, 7.6-11.2). 또한 no prior brain radiation 환자 (n=23) 중 10명(43%)이 CNS CR에 도달함

- 일반적인 부작용은 constipation(33%), fatigue(26%), periperal edema (25%)이었고, 대부분 G1 to 2임
- 관련 학회의견에 따르면, 신청품은 crizotinib 이후 내성이 생긴 ALK양성 비소세포폐암 환자에서 효과적인 약제로, 대체가능약제인 ceritinib과 직접비교임상시험은 없으나, 효과면에서는 동등이상의 경향을 보이면서 위장관계 부작용 등에서 낮은 경향을 보인다는 의견임²⁶⁾

○ 비용 효과성

- crizotinib 치료에 실패한 환자에서 신청품과 동일한 범위에 허가 및 급여 인정²⁷⁾되는 ceritinib을 임상진료지침 및 학회의견 등을 고려하여, 대체약제로 선정함
- 신청품의 1주기(21일) 투약비용은 [REDACTED] 원으로, 대체약제 투약비용인 [REDACTED] 원 대비 고가임
 - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 [REDACTED] 임
 - 신청품의 약가협상생략기준금액²⁸⁾은 [REDACTED] 임
- 신청품은 경제성평가 자료제출 생략가능 약제²⁹⁾로 평가된 약제(ceritinib)와 치료적 위치가 동등한 제품으로, 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준에 따라 총액제한형으로 위험분담을 제안함

○ 재정영향³⁰⁾

- 신청약가 기준
 - 해당 적응증의 대상 환자 수³¹⁾는 약 [REDACTED]명, 제약사 제출 예상사용량³²⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³³⁾은 1차년도에 약 [REDACTED]원, 3차년도에 약 [REDACTED]원이 되고, 대체약제인 ceritinib의 대체로 재정소요금액³⁴⁾은 1차년도에 약 [REDACTED]원, 3차년도에 약 [REDACTED]원 증가될 것으로 예상됨
- 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준
 - 제약사 제출 예상사용량³²⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³⁵⁾은 1차년도에 [REDACTED]원, 3차년도에 약 [REDACTED]원이 되고, 대체약제인 ceritinib의 대체로 인한 재정증분은 없음³⁴⁾

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

○ 제 외국 약가집 수재현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 영국 약가집에 수재되어 있음

Reference

- 1) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험심사평가원 공고 제 2017-132호(2017.6.1. 시행)
- 2) EML4-ALK (Echidna 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. (대한폐암학회, 폐암진료지침, 2010.10.)
- 3) 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.)
- 4) Goldman-Cecil Medicine, 25th ed. 2016. Chapter 191: Lung cancer and other pulmonary neoplasms
- 5) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th ed. 2015. chapter 41: Non-Small Cell Lung Cancer
- 6) Alice T Shaw et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17:234-42. [NP28761]
- 7) Goldman-Cecil Medicine, 25th ed. 2016. Chapter 191: Lung cancer and other pulmonary neoplasms
- 8) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th ed. 2015.
- 9) Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 6th ed. 2016. Chapter 53: clinical aspects of lung cancer
- 10) NCCN clinical practice guidelines in oncology v6. 2017: Non-Small Cell Lung Cancer
- 11) Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2016)
- 12) Alice T Shaw et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17:234-42. [NP28761]
- 13) IRC(independent review committee)에 의한 confirmed partial response 보인 환자
- 14) IRC에 따른 baseline에서 measurable disease인 환자는 87명 중 69명임
- ※ For analysis of the primary endpoint and other response endpoints, we defined the primary analysis population as the response-evaluable population—ie, patients with measurable disease at baseline by IRC who received at least one dose of study drug. We assessed all other endpoints in the intention-to-treat population.
- 15) updated analysis 시, additional restaging scan에 의해 measurable disease 환자수가 primary analysis와 차이가 있음
- 16) However, data for 21 (60%) of these patients were censored at the time of data cutoff.
- 17) estimated time-to-event endpoints (progression-free survival, overall survival, and duration of response) with Kaplan-Meier methodology

- 18) 38 (44%) of 87 patients were censored at the time of data cutoff.
- 19) At the time of the updated analysis, four (25%) of 16 patients had achieved a complete CNS response and eight (50%) had achieved a partial response based on IRC assessment
- 20) 16 patients had measurable CNS disease at baseline according to RECIST, of whom 11 had received previous radiation therapy
- 21) Sai-Hong Ignatius Ou et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non - Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. J Clin Oncol. 2016;34:661-8. [NP28673]
- 22) IRC(independent review committee)
- 23) primary data cut off: 2014.8.18. / updated efficacy analysis data cut off: 2015.1.8.
- 24) the ORR was 44% (95% CI, 34% to 54%) at the primary cutoff, which was not statistically significant but was still clinically meaningful
- 25) IRC-assessed PFS for all 138 patients
- 26) 대한폐암학회(), 대한항암요법연구회() 대한암학회() 한국임상암학회()
- 27) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험 심사평가원 공고 제 2017-호(2017.6.1. 시행)
- 28)
- 29) 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조의2(경제성평가자료제출 생략가능약제)
- 30) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 31)
- 32) 제약사 제시 예상 사용량(캡슐)

1차년도	2차년도	3차년도

- 33) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상 사용량 × 신청약가
- 34) 재정 증감액 = (신청약가 - 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액) x 제약사 제시 예상 사용량
- 35) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상 사용량 × 대체약제의 가중평균가로 환산된 가격