

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

Cetuximab 100mg/50ml/병

(엘비투스주, 머크주식회사)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 주사제, 1 바이알(50ml) 중 cetuximab 100mg

☐ **효능 효과 :**

- EGFR-양성 전이성 직결장암 환자 중 다음 경우에 Irinotecan과의 병용요법:

1) 1차 화학요법으로 Irinotecan을 투여한 후 이에 반응을 보이지 않는 경우

2) 1차 화학요법에 실패하고 Irinotecan을 투여하였으나 이에 반응을 보이지 않는 경우

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의 일**

2008년 제3차 약제급여평가위원회 : 2008년 2월 22일

2008년 제7차 약제급여평가위원회 : 2008년 5월 21일 [재평가]

- 암질환심의위원회 심의일 : 2008년 2월 1일

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

가. 평가 결과

□ 1차 심의결과(2008년 3차 약제급여평가위원회)

○ 비급여

- 신청품은 irinotecan에 실패한 환자군에서 irinotecan과의 병용요법이 BSC(best supportive care) 혹은 신청품 단독투여 대비 임상적 유용성은 인정되나, 다른 2차 이상 항암화학요법과의 직접 임상시험이 없고, 허가범위(2차 이상) 및 경제성 평가를 제출한 3차 이상의 사용에 대한 비용 효과성이 불분명하며, 예측된 재정 영향이 큰 것으로 평가되어 비급여 함.

□ 재평가 심의결과(2008년 제7차 약제급여평가위원회)

○ 비급여

- 신청품은 irinotecan에 실패한 환자군에서 irinotecan과의 병용요법이 BSC(best supportive care) 혹은 신청품 단독투여 대비 임상적 유용성은 인정되나, 다른 2차 이상 항암화학요법과의 직접 임상시험이 없고, 허가범위(2차 이상) 및 경제성 평가를 제출한 3차 이상의 사용에 대한 비용 효과성이 불분명하며, 예측된 재정 영향이 큰 것으로 평가되어 비급여 함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “EGFR-양성 전이성 직결장암 환자” 중 irinotecan 투여 후 반응을 보이지 않는 경우의 2, 3차 치료에 허가받은 약제로 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 허가된 적응증에 해당하는 전이성 직결장암 환자에 대하여 다른 항암화학요법이 현재 급여 인정기준(건강보험심사평가원 공고 2007-7호, '07.11.19)으로 인정되고 있으므로, 대체 가능성을 고려시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당되지는 않는 것으로 사료됨.

○ 임상적 유용성

- 임상 진료지침^{2),3)}에서 진행성 직결장암 환자의 2차 이상 투여 요법으로 신청품과 irinotecan의 병용요법이 언급되어있음
- irinotecan 또는 oxaliplatin을 투여받았거나 금기인 EGFR 양성 직결장암 환자를 대상으로 신청품 단독 투여와 BSC를 비교한 결과, 신청품 단독투여시 median OS(overall survival, primary end point)는 6.1개월로 BSC군(4.6개월)에 비해 유의한 생존기간 증가를 보였음(HR 0.77; 95%CI 0.64 to 0.92; P=0.005)⁴⁾
- irinotecan을 포함하는 화학요법에 실패한 전이성 직결장암 환자(N=218)에 대해 신청품을 이리노테칸과 병용투여하거나 단독투여한 경우, OR(CR+PR)는 각각 22.9% 및

10.8% (p=0.007)로 신청품 병용투여군의 유의한 개선이 있었으나, 생존기간은 두 치료군간에 유의한 차이는 없었음(8.6개월 vs 6.9개월, HR 0.91, 95%CI 0.68-1.21)⁵⁾

- 신청품과 irinotecan의 병용요법과 다른 2차 이상 항암화학요법의 직접비교임상 자료는 검색되지 않음.

○ 비용 효과성

- 제외국 임상진료지침^{2),3)}, 국내 급여기준⁶⁾ 및 학회 의견⁷⁾ 고려시, 신청품은 irinotecan 실패후 2차 이상 요법으로 “FOLFOX, CapeOX, TS-1, Capecitabine단독 및 병용요법” 등과 대체가능할 것으로 판단되며, 임상적 치료위치 및 청구현황(환자수)을 고려시 “FOLFOX, CapeOX, Capecitabine단독” 요법을 투약비용 비교대상 약제로 볼 수 있음
- 허가사항 및 임상진료지침을 고려하여 비교약제와 신청품의 1주기당 약제비⁸⁾를 비교한 결과, 신청품과 irinotecan의 병용요법의 비용은 [REDACTED]원으로 [REDACTED] 신청품 포함 병용요법의 비용이 고가임⁹⁾.
- 제출된 경제성평가자료(비용-효과분석) 검토결과, 허가사항에 의하면, 신청품은 2차 이상으로 사용이 가능하나, [REDACTED] 비교대상 약제 및 투여 대상 환자가 신청품의 실제 사용 범위와 맞지 않으므로, 허가사항에 따른 대상 환자에 대해서 비용 효과성이 불분명함.
- [REDACTED], 항암제 투여 일반원칙에 따라 최소 8~12주 이후에 반응평가 후 SD이상인 환자가 대상환자에 포함가능하며, BSC와 ASC(active supportive care, 항암화학요법)의 효과가 동등하다는 가정을 수용할 수 없으므로, 제약사에서 민감도 분석으로 제시한 ICER([REDACTED])보다 더욱 높아질 가능성이 있어, 비용 효과성이 불분명함.
 - 임상진료 지침³⁾ 및 항암제 투여 일반원칙은 2~3개월 간격(또는 2~3cycle)으로 반응평가를 수행하여 SD 이상인 경우 투여를 지속하는 것이고, 제출된 임상시험(BOND) 결과 6주에 반응 평가후 PR이상을 보인 환자와 SD, PD를 보인환자에서 생존기간이 각각 [REDACTED]개월, [REDACTED]개월, [REDACTED]개월¹⁰⁾임을 고려시, 업소가 주장하는 [REDACTED] 수용키 곤란함.
- [REDACTED], 비교 대상요법으로 제출된 BSC 와 ASC 뿐 아니라, 현금여인정기준¹¹⁾에 제시되어있는 salvage요법¹²⁾이 비교 대상요법으로 포함되어야 할 것으로 사료됨.
 - ASC와 BSC의 효과가 동등하다는 가정하에 ASC를 비교대상 약제로 포함하는 것은, 열등 전략인 ASC와 비교하게 되어 타당하지 않으며, 제출된 근거자료¹²⁾의 OS(overall survival)을 간접비교시, BSC와 ASC의 효과(생존기간)가 동등하다는 가정은 무리가 있으므로, ASC와 비교할 경우에는 직접비교임상을 한 비교자료가 없다면 실제 임상 진료상황을 고려하여 간접 비교후 효과추정을 하여야 할 것임.
- 추가 제출된 'ECOG 0,1인 환자를 급여대상으로 수행한 경제성평가 자료에서, BSC군

은 'ECOG PS(performance status) 0,1' 환자군으로 제한하여 생존기간을 적용하였으나, 신청품(엘비투스 병용요법)은 ECOG PS 제한 없이 전체 환자를 대상으로 한 바, 효과추정 대상 환자군과의 이질성이 존재하여 주장 사항에 대한 타당성이 적으므로 이를 수용키 어려움.

○ 재정 영향

- 제약사에서 제시한 대체율(■)을 적용하여 예상 환자수¹³⁾를 추정한 결과, 1차년도에는 ■명, 3차년도에는 ■명으로 증가할 것으로 예상됨.
- 신청품 단독의 절대예상재정소요금액(약제비)은 도입후 1차년도에 약 ■원, 3차년도에 약 ■원이고, 대체효과를 고려시 신청품의 병용약제인 irinotecan의 비용이 포함된 예상재정증가액은 1차년도에 약 ■원, 3차년도에 약 ■원이었음¹⁴⁾.
 - 제약사에서 제시한 엘비투스 사용량(■)은 6주 후 반응평가 모형(PR이상 환자만 투여지속)을 근거로 추정된 것으로, 항암제 투여의 일반원칙을 고려하면 더욱 증가될 것임.
 - 3차요법(salvage)으로 급여되고 있는 TS-1의 대체영향까지 고려할 경우 재정증분은 더욱 증가할 것임
 - 아울러, 임상 진료지침(NCCN), 외국 허가사항 등 고려시, 신청품의 단독요법이 3차요법으로 추가될 가능성이 있으며, 이로 인해 재정이 추가로 증가될 가능성이 있음.
- 추가 제출 내용을 검토한 결과, '2차 약제로 신청품을 투여받을 것으로 추정된 환자 중, 1차로 irinotecan 이외의 약제를 투여받는 환자 등이 일부 포함되어, 실제로는 추정된 재정 소요금액보다 적게 산출될 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국, 미국, 호주, 대만 등에 허가되어 있음
- 호주(PBAC) 및 영국(NICE)에서 비급여로 평가됨.
 - NICE에서는 현행 표준 치료와의 상대적 임상 효과가 불분명하고 비용-효과적이지 않아 권고하지 않음.

Reference

1. 약어 : CR(complete response), PR(partial response), SD(stable disease), PD(progressive disease)
2. NCCN Guideline v.1.2008
3. Annals of Oncology 18 (supplement 2) : ii25-ii26, 2007. European Society for Medical Oncology (2007)
4. N Engl J Med. 2004 Jul 22;351(4):337-45
5. N Engl J Med. 357;20, Nov 15, 2007
6. 암환자에게 처방, 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항. 건강보험심사평가원공고 제2007-7호(2007.11.19)

7. 대암학 제2007-109호 (대한암학회.2007.12.10)
8. 비교약제와 신청품의 1주기당 약제비 비교
 - 약제의 가중평균가 기준(2007년 연간 청구량, 2008년 2월 고시목록 재평가결과반영 기준)
 - 허가사항에 제시된 용량 기준으로 하였고, 복합요법인 경우, 허가사항에 명시되어있지 않은 경우(CapeOX), NCCN 가이드라인(National Comprehensive cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. v.1.2008. colon cancer and rectal cancer)에서 제시된 2차 및 3차 요법 참고함.
 - 신청품이 소아에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았으므로 성인 (체표면적 1.7m², 체중 63kg)를 기준으로 하였고,
 - 2005년 국민건강영양조사-20세이상 평균체중(남 69.2kg, 여:57.3kg, 중간값 63kg), 평균신장(남:169.8cm, 여: 156.8cm)
 - 체표면적: $BSA(cm^2) = (W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0.007184$ (the formula of DuBois)으로 계산함.
 - 투여량은 유지량을 기본으로 하나, 여러 경우가 있는 경우 최대투여량을 기준으로 하였음.
 - 약제의 특성(vial)을 고려하여 투여후 남은양은 모두 폐기한 것으로 가정함.
 - 1회 반복기간(일) : 각 품목의 허가사항을 근거로 하되, 1cycle의 개념이 명확하지 않은 경우에는 반복주기를 기준으로 함. 신청품은 매주 투약하므로, 병용약제의 주기에 따라 구분하여 검토함.
9. 약제의 투여주기가 각각 다르므로, 이를 고려하여 1일당 비용으로 계산할 경우에도, [redacted] FOLFOX요법(53,939원), CapeOX(68,230원), capecitabine(25,916원)과 비교시 신청품 포함 요법 비용이 고가임.
10. 제약사 제출자료
11. 직결장암, 건강보험심사평가원 공고 2007-54호, '07.6.28
12. 제약사제출자료에 의하면, TS-1의 경우 overall survival(생존기간)은 [redacted]개월이었음. ([redacted])
13. 대상환자수 : 제약사 제시 환자수 및 비율 적용
 - 전체 대상 환자수 : [redacted]명 (2005년, 계산식 = 나)×다)×라)×마))
 - 신청품 대상 환자수 : [redacted]명 (2009년, 전체 대상 환자수에 바),사)를 적용함)
 - 가) 새롭게 진단되는 대장암 환자수(15,233명,2005년,국민건강보험공단보도자료,2007)
 - 나) 전이성 대장암 환자 (9,140명, 2005년)
 - 전이성 대장암 진단비율 : 20% (Young A, Rea D. ABC of colorectal cancer: treatment of advanced disease. BMJ 2000;321:1278-80)
 - 대장암환자의 수술후 재발율([redacted]) : [redacted]%
 - 다) EGFR 양성율 : 약80% (Cunningham 등, N Engl J Med 351;4, 2004)
 - 라) 전이성 대장암 환자중 1차 항암화학요법을 받는 환자의 비율: [redacted]%(제출자료)
 - 마) 1차 및 2차 항암화학요법까지 받는 환자의 비율 : [redacted]%(제출자료)
 - 바) 2001년 이후 대장암의 진단환자수의 평균 성장률 9%(건강보험공단 보도자료)
 - 사) 제약사 제시 대체율 : 1년차 [redacted]%, 2년차 [redacted]%, 3년차 [redacted]%
14. 재정영향검토
 - 대상환자 [redacted]명이 4.1개월(123일, BOND study의 TTP)간 투여한 신청품 단독의 절대소요비용은(투여주기를 고려한 1일당 비용:[redacted]원) 약[redacted]원임(2009

년).

- 신청품과 irinotecan의 병용 비용을 고려하여, 대체가능요법(FOLFOX, CapeOX, Capecitabine)을 대체시 증가분을 추정함.
 - 이 때, 각 요법의 대체 비율은 현 청구환자비율()과 동일하다고 가정
 - 대체가능요법의 2차 이상 투여환자 수의 산출이 불가능하여, 1차 및 2차 이상 투여 청구환자 비율이 동등하다고 가정함.
- 신청품의 병용약제인 irinotecan 허가사항(직장암, 결장암) 또는 NCCN 가이드라인(2008.v.1)에서 제시된 요법 중 최고 투여용량을 병용하는 것으로 가정함
 - 100mg/m² q1 week 3~4주간투약(6주마다반복) 또는 300-350mg/m² q3 week