

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

crizotinib 200mg, 250mg

(젤코리캡슐200밀리그램, 250밀리그램, 한국화이자제약주)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 캡슐 중 crizotinib 200mg, 250mg

☐ **효능 효과 :**

- 역형성 림프종 인산화효소(ALK) 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료
이 약의 유효성은 반응률에 근거하였으며, 환자보고 결과 또는 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2014년 제7차 약제급여평가위원회 : 2014년 7월 10일

2015년 제2차 약제급여평가위원회 : 2015년 1월 15일 [재평가]

- 암질환심의위원회 심의일: 2012년 8월 29일

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

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “역형성 림프종 인산화효소(ALK) 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암의 치료”에 허가받은 약제로 교과서 및 임상진료지침에 따르면 ALK 양성 환자에서의 필요성이 인정되고, 대체 약제 효과 대비 반응률(ORR), 무진행생존기간(PFS) 등에서 임상적 유용성 개선이 인정되나, 대체약제 대비 소요비용이 고가이고 경제성평가 결과 비용 효과성이 불분명함.
- 다만, 정부가 중증질환 보장성 강화를 위해 도입한 위험분담제 적용대상에 해당하고,
 - 제약사가 제시한 위험분담적용유형(환급 방식)에 따른 경제성평가 결과와
 - 정부의 중증질환 보장성 시책¹⁾에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려 시 제출된 비용효과비를 수용하여 급여로 함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “역형성 림프종 인산화효소(ALK) 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 사용되는 약제 pemetrexed 또는 docetaxel 등이 등재되어 있어 대체 가능성 등을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 tyrosin kinase 수용체 억제제로, 교과서²⁾ 및 임상진료지침³⁾⁴⁾⁵⁾에서 ALK 양성 비소세포폐암 치료에 사용하는 약제로 추천되고 있음⁶⁾.
- [PROFILE 1001(단일군 1상 임상시험의 interim analysis)⁷⁾] 이전 치료 횟수와 상관 없이 FISH 검사 상 ALK 양성 비소세포폐암으로 진단된 환자(n=149)를 대상으로 신청품 250mg을 1일 2회 투여한 단일군, 다기관, 공개 1상 임상시험⁸⁾을 수행한 중간분석 결과, ORR(Overall Response Rate)은 60.8%(143명 중 87명, 95% CI

52.3-68.9)로 이 중 CR(Complete response)을 획득한 환자는 3명, PR(Partial response)을 획득한 환자는 84명이었음.

- Median PFS는 9.7개월(95% CI 7.7-12.8)이었으며, PFS 평가를 위한 median follow-up 기간은 16.3개월임. Overall survival rate는 6개월째 87.7%(95% CI 81.3-92.3), 12개월째 74.8%(95% CI 66.4-81.5)임. 단, PFS, OS는 최초 설계 시의 평가 지표가 아니었고, 환자 간 이전 치료 경험에 이질성이 존재한다는 한계점이 있음⁹⁾.
 - 치료 관련 이상반응은 97%(144/149)에서 발생하였으며, 이 중 108명은 grade 1 또는 2였음. 가장 흔한 치료 관련 이상반응은 시력장애, GI events(오심, 설사, 구토, 변비), 말초부종이었음.
 - 가장 흔한 치료 관련된 grade 3 또는 4의 이상반응은 호중구 감소증 (n=9), ALT 증가(n=6), 고인산혈증 (n=6), 림프구 감소증(n=6), AST 증가(n=5)였음.
- [1상 임상시험 관련 후향적 case-control 분석연구¹⁰⁾] 1상 시험에 참여한 ALK 양성 crizotinib 투여 환자¹¹⁾와 같은 시기의 ALK 양성 control군(crizotinib naive), wild-type control군(ALK 음성, EGFR 음성)을 후향적으로 분석한 연구에서, 각 군의 투여 차수가 유사한 환자(2차/3차)의 OS를 비교한 결과,
- ALK 양성 crizotinib군에서 ALK 양성 대조군에 비해 median OS가 길었음.(not reached[95% CI 14M-not reached] vs 6M[4 - 17], 1년 생존률 70%[50 - 83] vs. 44%[23 - 64], 2년 생존률 55%[33 - 72] vs. 12%[2 - 30]; hazard ratio 0.36, 95% CI 0.17 - 0.75; p=0.004).
 - 2차 항암화학 치료를 받은 WT control 군의 OS는 11개월로 나타남.
 - 2차와 3차 crizotinib 치료를 받은 ALK양성 환자군은 2차 항암화학치료를 받은 WT control군 보다 유의하게 생존기간이 연장됨(HR 0.49, 95% CI 0.27 - 0.91; p=0.020)
 - ALK 양성 control군은 백금기반 병용요법, pemetrexed 단독 또는 pemetrexed 포함 요법, erlotinib 단독 또는 erlotinib 기반 요법 등 기존의 항암화학요법 치료를 받았었음.
 - 전이를 진단받은 시점부터의 생존율을 ALK 양성 control군(n=36)과 WT control군 (n=253)을 비교 시, mOS는 각각 20개월[95%CI:13-26M], 15개월[13-17M]로 유의한 차이가 없었음(p=0.244).
- [PROFILE 1007(3상 RCT의 Interim analysis)¹²⁾] 이전에 한 번 백금기반 화학요법을 투여한 경험이 있는 환자(n=347)를 대상으로 chemotherapy군(pemetrexed or docetaxel) 대조, 무작위배정, 공개, 3상 연구에서 1차 평가지표인 median PFS는 신

청품군 7.7개월, chemotherapy군 3.0개월로 신청품군에서 유의하게 길었음(HR 0.49 [0.37-0.64]; $p < 0.0001$).

- Chemotherapy 군의 PFS를 약제별 비교 시, pemetrexed 4.2개월(HR: 0.59; 95% CI, 0.43-0.80; $P < 0.001$), docetaxel은 2.6개월임(HR: 0.30; 95% CI, 0.21-0.43; $P < 0.001$)
- 2차 평가지표인 ORR은 신청품군에서 65.3% 및 chemotherapy군 19.5%로 나타났고 (ORR ratio 3.4[2.5-4.7]; $p < 0.0001$), median OS는 신청품군 20.3개월(95% CI 18.1-not reached), chemotherapy군 22.8개월(95% CI 18.6-not reached)였음(사망에 대한 HR 1.02[0.68-1.54], $p = 0.54$).

: 이와 같은 OS는 chemotherapy군 중 progression된 환자가 신청품 투여를 위해 2상 임상시험으로 crossover(64%¹³) 되었으므로 이로 인한 영향일 가능성이 있음¹⁴).

- 가장 흔한 crizotinib의 부작용에는 시각이상(가장 흔한 증상으로, 시력이상, 광시증 또는 시력흐림), 설사, 구역, 구토, 변비, liver aminotransferase levels상승, 부종, 상기도 감염, 미각장애, 어지러움이 있음. 부작용은 대부분 grade 1 or 2임. Grade 3-4 부작용은 16%에서 aminotransferase level 상승이, 13%에서 neutropenia가 발생함. 가장 흔한 chemotherapy의 부작용은 피곤, 탈모, 호흡곤란, 홍조였으며, grade 3-4 부작용으로는 19%에서 neutropenia가 발생함.
- 관련 학회에서는, 신청품은 기존에 비소세포폐암에 사용되던 3세대 항암제보다 더 긴 생존기간을 예상할 수 있고, 다른 표적치료제인 erlotinib, gefitinib의 3상 임상연구 모두 일차효과변수로 PFS gain을 입증하였으며, 최근 대부분의 항암제 임상연구에서는 cross-over design으로 인해 생존기간 개선을 입증하기는 어렵다는 의견임¹⁵. 또한, 현재 ALK 양성 환자에게 표적 치료제로서 효과를 나타내는 것은 젤코리캡슐이 유일하며, 대상되는 환자군이 전체 비소세포 폐암 환자들의 5% 내외로 적으며 생존 연장, 반응을 및 환자의 삶의 질의 향상을 보였다는 의견임¹⁶.

※ 이 외에 신청품의 3상 임상에서의 20개월이 넘는 생존기간(OS) 중앙값을 나타낸 점 및 PRO(patient reported outcomes)의 개선, 약제의 혁신성, 질환의 중증도, 사회적 요구도, 전체적 재정 소요 등을 고려하여 4대 중증질환 보장성 강화 정책의 일환으로 급여 등재가 필요하다는 관련 학회 의견서¹⁷⁾¹⁸⁾가 있었음.

○ 비용 효과성

- 임상진료지침¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾ 및 급여기준논의 결과²⁴⁾에 따라 1차 요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 2차치료로 추천되고 있는 docetaxel 및 pemetrexed를 신청품의 대체약제로 선정함.

※

- 신청품의 대체 약제 대비 반응률(ORR), 무진행생존기간(PFS) 등에서 임상적 유용성 개선이 인정되나, 신청품의 1주기(21일) 소요비용은 [] 원²⁵⁾으로, 대체약제의 소요비용 []²⁶⁾²⁷⁾인 [] 원 대비 고가임.

※ 실제약가 기준: 신청품의 1주기(21일) 소요비용 [] 원

- 대체약제의 []로 환산된 신청약제의 단위비용은 [] 원/250mg, [] 원/200mg임.
- 경제성평가 결과(비용효용분석), “유전자 진단 검사로 ALK 양성 진단을 받은 환자에게는 신청품을, 음성 진단을 받은 환자에게는 기존치료제(pemetrexed)를 투여”하는 신청품 도입 시의 치료 대안은 “유전자 진단 검사 없이 전체 환자에게 기존치료제(pemetrexed)를 투여”하는 기존 치료법 대비, 신청약가 기준 ICER는 [] 원/QALY ([] 원 ~ [] 원/QALY)²⁸⁾임.
- 신청품은 위험분담 적용대상²⁹⁾이고, 제약사가 제시한 위험분담제안(환급 방식)에 따른 경제성평가 결과 ICER는 [] 원/QALY ([] 원 ~ [] 원/QALY)³⁰⁾임.

○ 재정 영향³¹⁾

- 신청약가 기준

- 해당적응증의 대상 환자수³²⁾는 약 []명이고, 제약사 제출 예상사용량³³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³⁴⁾은 1차년도에 약 []억원, 3차년도에 약 []억원이 되고, pemetrexed 및 docetaxel의 대체로 재정소요금액³⁵⁾은 1차년도에 약 []억원, 3차년도에 약 []억원으로 증가될 것으로 예상됨.
- : 제약사 제출 예상사용량은 []로 가정하여 예상사용량을 산출한 것으로 추후 변동될 수 있음.

- 위험분담 적용 실제약가 기준

- 해당적응증의 대상 환자수³⁶⁾는 약 []명이고, 제약사 제출 예상사용량³⁷⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³⁸⁾은 1차년도에 약 []억원, 3차년도에 약 []억원이 되고, pemetrexed 및 docetaxel의 대체로 재정소요금액³⁹⁾은 1차년도에 약 []억원, 3차년도에 약 []억원으로 증가될 것으로 예상됨.
- : 제약사 제출 예상사용량은 []로 가정하여 예상사용량을 산출한 것으로 추후 변동될 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 프랑스, 독일, 스위스, 영국에 등재되어 있음.

Reference

- 1) 보건복지부 보도자료(2013.9.17): 표적항암제 등 고가 보험약이 확대된다.
- 2) Ferri's Clinical Advisor 2013, 1st ed.
- 3) NCCN clinical practice guidelines in oncology v3. 2012: Non-Small Cell Lung Cancer
- 4) ESMO Consensus Conference in Lung Cancer 2010
- 5) NCI(National Cancer Institute): Non-Small Cell Lung Cancer Treatment(PDQ®) 2012
- 6) 이 외에 clinicaltrials.gov에 의하면 ALK 양성 비소세포폐암 환자에 대한 표적치료제로 ceritinib과 alectinib의 임상시험이 진행 중이며, ceritinib은 현재 신청품(crizotinib)에 실패한 ALK 양성 비소세포폐암 환자의 치료로 국내 허가받았음(15.1.12.).
- 7) Camidge et al. Activity and safety of Crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. Lancet Oncology. 2012;13(10):1011-9.
- 8) Kwak EL et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2010;363:1693-703
- 9) Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non - Small-Cell Lung Cancer. The New England Journal of Medicine, 2010;363(18):1693-703.
- 10) Shaw A..T. et al., Eff ect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2011;12:1004 - .12
- 11) 1상 임상 시험의 최초 data cutoff 시점(2010.4.7. 관련 문헌:N Engl J Med 2010;363:1693-703)의 환자 (n=82)
- 12) Shaw AT et al., Crizotinib versus Chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013;368(25):2385-94.
- 13) Supplement to: Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2013.
- 14) 신청품의 3상 RCT에서 median OS는 신청품군 20.3개월, 대조군(pemetrexed or docetaxel)에서 22.8개월(cross-over 허용)이었음. 해당임상에서 1차 지표인 median PFS는 신청품군에서 7.7개월, 대조군에서 3개월(pemetrexed군 4.2개월, docetaxel 2.6개월)이었음(Shaw AT et al., Crizotinib versus Chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013;368(25):2385-94.)
- 15) 대한폐암학회()
- 16) 한국임상암학회()
- 17) 대한항암요법연구회()
- 18) 대한폐암학회()
- 19) NCCN clinical practice guidelines in oncology v3. 2014: Non-Small Cell Lung Cancer
- 20) NCCN clinical practice guidelines in oncology v2. 2008: Non-Small Cell Lung Cancer(Korean

guidelines)

- 21) Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi89 - vi98, 2013
- 22) Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii56 - vii64, 2012.
- 23) NCI(National Cancer Institute): Non-Small Cell Lung Cancer Treatment(PDQ®) 2012
- 24) 암질환심의위원회 (일자: 2012년 8월 29일)
- 25) 신청품 투여 전 필수로 수행되어야 하는 FISH 검사는 현재 비급여 행위 목록(행위 코드 CZ967)에 있어, 투약비용 비교 시 약제비만 비교함.
- 26) [REDACTED]
- 27) 약제급여평가위원회 세부평가기준 3.1.3. 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용 환산 - 신청품의 함량이 여럿인 경우, 상용량이 되는 신청함량의 단위 비용을 산출하고 이를 기준으로 나머지 함량의 단위 비용을 산정기준 2-(나)에 따라 환산
- 28) [REDACTED]
- 29) 약제의 결정 및 조정기준 [별표2] 약제 제조업자·수입업자가 이행할 조건의 적용대상 및 유형 (제7조제3항 관련) (보건복지부고시 제2013-209호)
- 30) [REDACTED]
- 31) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 32) 제약사제출 자료 : 전체 폐암 환자 중 비소세포폐암 환자비율([REDACTED]), 병기 비율([REDACTED]), 2차 치료 환자 비율([REDACTED]), ALK 양성 비율([REDACTED])을 고려하여 산출함.
※ 학회의견에서는 신청품의 대상 환자를 약 [REDACTED]명으로 추정함.[대한폐암학회([REDACTED]), 한국임상암학회([REDACTED])]
- 33) 제약사제출 예상사용량(캡슐)

	1차년도	2차년도	3차년도
200mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
250mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

- 34) 절대재정소요금액= 제약사제시 예상사용량 x 신청가(표시가격)
- 35) 재정증분= (신청약가 - 대체약제 [REDACTED]a) x 제약사제시 연간예상사용량b
a: [REDACTED]
b: [REDACTED]
- 36) 제약사제출 자료 : 전체 폐암 환자 중 비소세포폐암 환자비율([REDACTED]), 병기 비율([REDACTED]), 2차 치료 환자 비율([REDACTED]), ALK 양성 비율([REDACTED])을 고려하여 산출함.
※ 학회의견에서는 신청품의 대상 환자를 약 [REDACTED]명으로 추정함.[대한폐암학회([REDACTED]), 한국임상암학회([REDACTED])]
- 37) 제약사제출 예상사용량(캡슐)

	1차년도	2차년도	3차년도
200mg			
250mg			

38) 절대재정소요금액= 제약사제시 예상사용량 x 신청가(실제가격)

39) 재정증분= (신청약가 - 대체약제 a) x 제약사제시 연간예상사용량b

a:

b: