

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

afatinib dimaleate 29.56mg(as afatinib 20mg)

afatinib dimaleate 44.34mg(as afatinib 30mg)

afatinib dimaleate 59.12mg(as afatinib 40mg)

(지오투립정20밀리그램, 30밀리그램, 40밀리그램(아파티닙이말레산염),
한국베링거인겔하임주))

☐ 제형, 성분·함량 :

- 1 필름코팅정 중 afatinib 20mg, 30mg, 40mg

☐ 효능 효과 :

- EGFR 활성 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료

☐ 약제급여평가위원회 심의일

2014년 제6차 약제급여평가위원회 : 2014년 6월 5일

- 암질환심의회 심의일: 2014년 5월 21일

※ 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 [] 이하를 수용했으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2014년 제6차 약제급여평가위원회평가결과: 비급여

- 신청품은 "EGFR 활성 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료"에 허가받은 약제로, 대체 약제 효과 대비 열등하다고 보기 어려우나 소요비용이 고가로 비용효과성이 불분명하여 비급여 함

- 단, 제약사가 대체약제의 산술평균가로 환산된 금액([]원/40mg, []원/30mg, 원/20mg) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 "EGFR 활성 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료"에 허가받은 경구제로, 현재 해당 적응증에 허가받은 erlotinib, gefitinib 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품(afatinib)은 교과서¹⁾, 임상진료지침²⁾에서 EGFR 양성 비소세포폐암 치료에 사용하는 약제로 추천되고 있음.

• 신청품은 tyrosine kinase 억제제로, EGFR(ErbB1), HER2(ErbB2), HER4(ErbB4)의 kinase domains에 공유결합하여, ErbB 신호전달을 억제함³⁾.

• 신청품의 허가 사항(5. 일반적주의)에서, 'EGFR 활성 변이 상태 평가 관련 환자의 EGFR 활성 변이 상태를 평가할 때에는 위음성 또는 위양성 평가를 하지 않도록 잘 밸리데이션된 확실한 방법을 선택하는 것이 중요하다'고 명시됨.

: 국내에서 EGFR 유전자, 돌연변이검사(행위 코드 CZ855)는 비급여 행위 목록에 있음.

※ FDA에서는 신정품의 동반 진단검사기기로 real-time PCR test 인 thescreen EGFR RGQ PCR Kit(Qiagen Manchester, Ltd.)를 허가하였으며, 신정품의 임상시험에서도 해당 진단 검사 키트를 사용함. 참고로, erlotinib의 경우 FDA에서 cobas EGFR Mutation Test(Roche Molecular Systems, Inc.)가 허가받음.

- 신정품 허가 시의 주요임상인 pemetrexed/cisplatin 비교 임상(LUX-Lung 3)에서, 신정품은 설사 및 발진/여드름 등의 발생빈도가 pemetrexed/cisplatin 요법 대비 높게 나타남(각각 95% vs. 15%, 89% vs. 6%).
- 신정품은 동일 계열인 EGFR TKI(erlotinib, gefitinib) 제제와의 직접비교임상은 검색되지 않으며, 현재 신정품과 gefitinib과의 직접비교 2상 임상(Lux Lung 7)이 진행중임⁴⁾. 신정품의 주요 3상 임상 시험으로는 기존 항암화학요법(pemetrexed/cisplatin, gemcitabine/cisplatin)과의 직접 비교 임상인 LUX-lung 3, LUX-lung 6가 있으며, 해당 임상에서 신정품은 기존 항암화학요법 대비 무진행생존기간을 유의하게 연장시켰음.
- [LUX-Lung 3]⁵⁾ 이전 치료를 받지 않은 EGFR 양성 stage IIIB/IV 선암 환자(n=345, ECOG PS 0-1)를 대상으로 수행된 RCT에서 기존 항암화학요법인 pemetrexed/cisplatin과의 직접 비교 임상에서, 1차 평가지표인 PFS에서 유의한 개선을 나타냄(median 11.1개월 vs. 6.9개월, HR 0.58, 95% CI 0.43-0.78; p=0.001). 2차 평가지표인 OS는 data cutoff 시점 시 median 값 도달하지 않았음⁶⁾. 가장 흔한 치료 관련 이상반응은 afatinib군에서 설사, 발진, 피부·점막·손톱의 건조함 또는 자극이었으며, pemetrexed/cisplatin 군에서는 식욕감소, 피로, 오심/구토, 골수억제였음. 치료 관련 grade 3 이상의 이상반응은 afatinib 군에서 49%, pem/cis 군에서 48% 발생함.
- [LUX-Lung 6]⁷⁾ 이전 치료를 받지 않은 EGFR 양성 stage IIIB/IV 선암 환자(n=364, ECOG PS 0-1, 아시아인)를 대상으로 수행된 3상 RCT로, gemcitabine/cisplatin 요법과 직접비교임상에서, 1차 평가지표인 PFS에서 유의한 개선을 나타냄(median 11개월 vs. 5.6개월, HR 0.28, 95% CI 0.20 - 0.39; p<0.0001). 2차 평가지표인 OS는 data cutoff 시점 시 42.6%의 환자가 사망한 상태로 완전하지는 않으나, afatinib 군 median 22.1개월(95% CI 20.0 - not estimable), gemcitabine/cisplatin 군 median 22.2개월(18.0 - not estimable)이었음(HR, 0.95, 95% CI 0.68 - 1.33; p=0.76). 가장 흔한 치료 관련 이상반응은 afatinib군에서 설사, 발진, 여드름, 구내염, 점막염이었으며, gemcitabine/cisplatin 군에서는 오심/구토, 호중구감소증, 백혈구감소증이었음.

치료 관련 grade 3 이상의 이상반응은 afatinib 군에서 36%, gemcitabine/cisplatin 군에서 60.2% 발생함.

- 관련 학회에서는 신정품은 erlotinib, gefitinib에 비해 무진행생존기간의 연장 등 효과는 더 뛰어난 반면 부작용이 더 심하다는 단점이 있다는 의견⁸⁾ 및 비가역적으로 ErbB를 차단한다는 afatinib의 기전상의 이점을 고려 시 기존 치료제와 동등의 효과가 예상된다는 의견임⁹⁾.

○ 비용 효과성

- 신정품의 허가사항 및 급여기준을 고려하여 EGFR 활성 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료에 허가받은 erlotinib 및 gefitinib을 신정품의 대체약제로 선정함.
- 신정품의 대체약제 대비 효과개선 여부가 불분명하고, 신정품의 1일 소요비용은 []원으로, 대체약제의 소요비용(산술평균¹⁰⁾)인 []원 대비 고가임.
 - 대체약제 산술평균가로 환산된 금액¹¹⁾: []원/40mg, []원/30mg, []원/20mg

○ 재정 영향¹²⁾

1) 신정약가 기준

- 해당적응증의 대상 환자수¹³⁾는 약 []명([]명 - []명)이고, 제약사 제출 예상사용량¹⁴⁾을 기준으로 신정품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁵⁾은 1차년도 약 []억원, 3차년도 약 []억원이 되고, erlotinib, gefitinib의 대체로 인한 재정영향은 1차년도에 약 []억원, 3차년도에 약 []억원이 증가할 것으로 예상됨¹⁶⁾.
- 다만, 제약사 제출 예상사용량은 신정품의 점유율을 1차 년도에 약 []%, 3차 년도에 약 []%로 가정하고, 복약순응도를 []%, 연간 투여기간을 []개월로 가정하여 산출한 것으로 추후 변동될 수 있음.

2) 대체약제 산술평균가로 환산된 가격기준

- 해당적응증의 대상 환자수¹⁷⁾는 약 []명([]명 - []명)이고, 제약사 제출 예상사용량¹⁸⁾을 기준으로 신정품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁹⁾은 1차년도 약 []억원, 3차년도 약 []억원이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없

음(20).

- 다만, 제약사 제출 예상사용량은 신제품의 점유율을 1차 년도에 약 ■■■■%, 3차 년도에 약 ■■■■%로 가정하고, 복약준용도를 ■■■■%, 연간 투여기간을 ■■■■개월로 가정하여 산출한 것으로 추후 변동될 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신제품은 A7 국가 중 미국, 독일, 스위스, 영국에 등재되어있음.

Reference

- 1) Abeloff 5th > chapter 72. Cancer of the Lung: Non - Small Cell Lung Cancer and Small Cell Lung Cancer
- 2) NCCN clinical practice guidelines in oncology v3. 2014: Non-Small Cell Lung Cancer
- 3) GIOTRIF FDA label.
- 4) <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01466660>
- 5) J Clin Oncol. 2013 Sep 20;31(27):3327-34. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations.
- 6) data cutoff 시점 시 28%(n=98)의 환자가 사망한 상태로, OS 값은 완전하지 않음. 또한, crossover 비율이 양군에서 60% 이상 나타남.
- 7) Lancet Oncol. 2014 Feb;15(2):213-22. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial.
- 8) 대한폐암학회 (■■■■■)
- 9) 한국임상암학회 (■■■■■)
- 10) 두 대체약제 간 비소세포폐암에 대한 허가범위 및 급여기준이 상이하여, 청구량에서 EGFR 양성 환자의 1차 치료의 고식적요법에 대한 청구량 비중 확인이 곤란하므로, 대체약제 투약비용의 산출평균값으로 비교함.
* 약제급여평가위원회 세부평가기준 3.2.2. 적응증별 사용량(또는 환자수) 산출이 불가능한 경우 - 적응증별 대체약제 소요 비용의 산출 평균(또는 중앙값)
* 신제품 및 대체약제의 허가사항 및 급여기준

		신제품(afatinib)	대체약제(erlotinib)	대체약제(gefitinib)
허가사항(효능효과)		EGFR 활성 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료	1. 비소세포폐암 : 이전 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 : 백금계 약물을 기본으로 하는 1차 화학요법의 4주기 후 질병진행이 없는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 유지요법 : EGFR 활성 변이가 있는 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료 (이하생략)	- EGFR 활성 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료 - 기존의 화학요법에 실패한 비소세포폐암(수술 불가능 또는 재발한 경우)
급여기준 (상평원공고)	투여차수	1차	1차 이상	1차 이상
		stage IIIA 이상	stage IIIA 이상	stage IIIA 이상
	투여대상	고식적요법	-1차: 고식적요법(EGFR 양성 환자) 유지요법(EGFR WildType 환자)	-1차: 고식적요법(EGFR 양성 환자)
			-2차: 완화요법	-2차: 완화요법

- 11) 신제품의 상용량인 40mg 기준으로 20mg, 30mg의 가격을 산정함.
[약제급여평가위원회 세부평가기준] 3.1.3. 대체약제 가중평균가를 반영한 신정약제의 단위비용 환산 - 신제품의 함량이 여타인 경우, 상용량이 되는 신정합량의 단위 비용을 산출하고 이를 기준으로 나머지 함량의 단위 비용을 산정기준 2-(나)에 따라 환산
- 12) 동 제정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 13) EDI 청구환자수의 경우, erlotinib과 gefitinib의 급여기준이 2차요법을 포함하며, 특히 erlotinib의 경우 EGFR wildtype의 유지요법이 급여 인정되므로, EDI 청구환자로 대상환자수를 예상하기에 불확실성이 있어, 관련 학회의견을 참고로 대상환자수를 추정함.
- EDI 청구환자수[2013년 상평코드 C33(기관)의 악성 신생물], C34(기관) 및 폐의 악성 신생물)로 erlotinib, gefitinib을 청구한 실인원수: ■■■■명
- 관련학회의견
1. 대한폐암학회(■■■■■): 연간 폐암환자 중 ■■■■% 정도가 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자이며, 이 중 EGFR 변이가 있을 확률은 ■■■■% 정도로 추정됨.

해당 의견에 따라 추정 시 (2011년 기준 폐암환자수) x (폐암 환자 중 IIIB/TV기 비소세포폐암 비율) x (EGFR 양성 비율) = 명.
2. 한국임상암학회() : 약 명.

폐암 (2011년 국가 암 등록 통계 현황)	
Carcinoma로 규명된 환자의 비율	
비소세포폐암으로 관정된 환자의 비율	
국소 전이 혹은 원격적이가 있는 환자의 비율	
진행성 비소세포폐암 환자 중 항암약물 치료가 가능한 환자의 비율	
1차 치료 전에 EGFR 유전자 검사를 받는 환자의 비율	
EGFR 돌연변이 양성으로 확인된 환자의 비율 (심폐병리연구회 조사결과 2011.4.25.)	
EGFR 돌연변이 양성으로 확인된 환자 수	
2011년 자료를 기준으로 CAGR(연평균 복합성장률)의 증가와 유전자 검사를 받는 환자의 비율이 40-65% 증가할 것으로 추산	약 명

- 14) 제약사제출 예상사용량 (1차년도: 정, 2차년도 정, 3차년도 정)
15) 제약사제출 예상사용량 x 신청약가
16) 제정열항 = 신청품의 예상 투약일수^{a)} x (신청품 일일투약비용 - 대체약제 가중일일투약비용)
a) 신청품 1일 용법용량을 고려하여 제약사 제시 연간사용량을 신청품의 1일 투여개수로 나눔값(1경/일)
17) EDI 청구환자수의 경우, erlotinib과 gefitinib의 급여기준이 2차요법을 포함하며, 특히 erlotinib의 경우 EGFR wildtype의 유지도입이 급여 인정되므로, EDI 청구환자로 대상환자수를 예상하기에 불확실성이 있어, 관련 학회의견을 참고로 대상환자수를 추정함.
- EDI 청구환자수(2013년 상병코드 C33(기관지 악성 신생물), C34(기관지 및 폐의 악성 신생물)로 erlotinib, gefitinib을 청구한 실인원수: 명)
- 관련학회의견
1. 대안폐암학회() : 연간 폐암환자 중 % 정도가 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자이며, 이 중 EGFR 변이가 있을 확률은 % 정도로 추정됨.
해당 의견에 따라 추정 시 (2011년 기준 폐암환자수) x (폐암 환자 중 IIIB/TV기 비소세포폐암 비율) x (EGFR 양성 비율) = 명.
2. 한국임상암학회() : 약 명.

폐암 (2011년 국가 암 등록 통계 현황)	
Carcinoma로 규명된 환자의 비율	
비소세포폐암으로 관정된 환자의 비율	
국소 전이 혹은 원격적이가 있는 환자의 비율	
진행성 비소세포폐암 환자 중 항암약물 치료가 가능한 환자의 비율	
1차 치료 전에 EGFR 유전자 검사를 받는 환자의 비율	
EGFR 돌연변이 양성으로 확인된 환자의 비율 (심폐병리연구회 조사결과 2011.4.25.)	
EGFR 돌연변이 양성으로 확인된 환자 수	
2011년 자료를 기준으로 CAGR(연평균 복합성장률)의 증가와 유전자 검사를 받는 환자의 비율이 40-65% 증가할 것으로 추산	약 명

- 18) 제약사제출 예상사용량 (1차년도: 정, 2차년도 정, 3차년도 정)
19) 제약사제출 예상사용량 x 신청약가
20) 제정열항 = 신청품의 예상 투약일수^{a)} x (신청품 일일투약비용 - 대체약제 가중일일투약비용)
a) 신청품 1일 용법용량을 고려하여 제약사 제시 연간사용량을 신청품의 1일 투여개수로 나눔값(1경/일)