

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

osimertinib mesylate (as osimertinib 40, 80mg)
(타그리소정40, 80밀리그램, 한국아스트라제네카㈜)

제형, 성분함량 :

- 1정 중 osimertinib mesylate (as osimertinib 40, 80mg)

효능 효과 :

- 이전에 EGFR-TKI로 치료 받은 적이 있는 T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료

약제급여평가위원회 심의일

2016년 제14차 약제급여평가위원회 : 2016년 11월 3일

2017년 제10차 약제급여평가위원회: 2017년 8월 3일 (재평가)

- 암질환심의위원회 심의일 : 2016년 7월 13일

※ 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 “이전에 EGFR-TKI로 치료 받은 적이 있는 T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료”에 사용하는 약제로 비교약제인 “pemetrexed”와 비교 시 PFS 연장 등 임상적 유용성 개선이 인정되나, 대체약제 대비 소요비용이 고가이고 경제성평가 결과 비용 효과적이지 않음.
- 다만, 신청품은 정부가 중증질환 보장성 강화를 위해 도입한 위험분담제 적용대상에 해당하고, 제약사가 제시한 위험분담 유형(기타 유형)에 따른 경제성평가 결과와 중증질환 보장성 강화 정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려 시 비용 효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 ‘이전에 EGFR-TKI로 치료 받은 적이 있는 T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료’에 허가받은 약제로, 현재 docetaxel, pemetrexed, platinum doublet 요법 등이 치료에 사용되고 있는 점을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 주성분이 osimertinib으로 EGFR Tyrosine Kinase의 ATP binding site의 cysteine-797 잔기에 결합하여 EGFR T790M 내성 변이를 선택적이며 비가역적으로 억제하는 EGFR-TKI 경구제임. 또한 EGFR 야생형(wild type)에는 거의 활성을 나타내지 못하도록 설계된 약제임¹⁾.
- 교과서²⁾³⁾ 및 가이드라인⁴⁾⁵⁾⁶⁾에서는 EGFR mutation이 발생하여 EGFR-TKI로 치료를 받아도 완치되는 환자들은 거의 없고 치료가 계속될수록 내성이 커지며 일반적으로 erlotinib, gefitinib, afatinib 투여 후 8~16개월 정도에 다시 질병이 진행된다고 언급하고 있음.

- 또한 약 50%의 환자에서 2차 EGFR mutation이 발생할 수 있고 그 중 대부분은 EGFR tyrosine kinase의 ATP binding site에 위치한 790번 아미노산이 threonine에서 methionine으로 치환되는 T790M 내성 변이에 기인한다고 언급하고 있음.
 - 임상진료지침⁷⁾⁸⁾에서는 비소세포폐암의 1차 치료로 백금 기반 요법을 추천하고 있고, 1차 요법에 실패한 경우 2차 치료로 docetaxel, gemcitabine, pemetrexed, erlotinib, gefitinib 등을 추천함. EGFR mutation positive 환자에서 TKI의 치료가 실패한 경우에는 T790M testing을 실시하여 양성 환자에 osimertinib을 우선적으로 권고함.
- 신청품은 18세 이상의 이전 EGFR-TKI 치료 시 치료적 이익이 있었거나 EGFR 변이가 확인된 국소 진행성, 전이성 비소세포폐암 환자(253명)를 대상으로 1상 임상시험 (AURA1)⁹⁾ 결과,
- 유효성 평가 분석이 가능한 환자군(239명) 중 51% (95% CI, 45-58)는 ORR (overall response rate)을 보였고, DCR(전체 질병 조절 비율: CR+PR+SD≥6주)는 84% [95% CI, 79-88]로 나타났음.
 - 전체 환자군 중 EGFR T790M 변이가 확인된 환자의 ORR은 61% [95% CI, 52-70]이었고, DCR는 95% [95% CI, 90-98]로 나타났음.
 - 전체 환자군의 PFS는 8.2개월이었으며 EGFR T790M 변이가 확인된 환자의 PFS는 9.6개월이었음.
- 1차 EGFR-TKI치료 후 질병이 발생한 EGFR T790M 양성 비소세포폐암 환자 중 유효성평가가 가능한 환자군(n=199)¹⁰⁾을 대상으로 수행한 2상 임상시험 결과¹¹⁾, 1차 평가지표인 overall response rate은 유효성 평가 가능한 환자군에서 70%[95% CI:0.64-0.77]의 결과를 나타내었으며 무진행 생존기간(progression-free survival, PFS)은 9.9개월[95% CI: 8.5-12.3개월], 전체 생존기간에는 도달하지 않았음.
- 1차 EGFR-TKI 치료 후 다른 치료를 받지 않은 상태에서 질병 진행이 확인된 국소진행성, 전이성 비소세포폐암 환자(n=419)를 대상으로 신청품 80mg 1일 1회, pemetrexed 500mg/m² + carboplatin AUC5¹²⁾ or pemetrexed 500mg/m² + cisplatin 75mg/m²를 비교한 3상 임상시험 결과,
- 1차 평가지표인 무진행 생존기간(progression-free survival, PFS)은 신청품군에서 10.1개월, Platinum-pemetrexed에서 4.4개월로 나타남[HR: 0.3, 95% CI:

0.23-0.41, $p < 0.001$].

- 중추신경계 전이가 있는 환자군에서의 PFS는 신청품에서 8.5개월, platinum-pemetrexed에서 4.2개월로 HR은 신청품에 우호적이었음[HR 0.32, 95% CI 0.21-0.49].
 - 전체생존기간(Overall survival) 중앙값에는 도달하지 못하였음.
- 관련 학회에서는 기존 치료법들이 비소세포폐암에 대한 일반적인 약제로, 유효성(반응률 및 무진행 생존기간), 안전성 면에서 신청품 대비 절대적으로 열등한 결과를 보이므로 해당 적응증 환자에게는 신청품이 반드시 필요하다는 의견임. 또한 신청품은 뇌전이된 환자에게도 개선을 보이는 장점이 있다고 언급함¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾.

○ 비용 효과성

- 교과서 및 가이드라인, 급여기준, 학회의견 등을 고려하여 ‘이전에 EGFR-TKI로 치료 받은 적이 있는 T790M 변이 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료에 “pemetrexed”, “docetaxel”, “platinum doublet”을 대체약제로 선정함.
- 신청품의 투약비용(■■■■원/일)은 대체약제의 1일 투약비용(■■■■원/일)¹⁷⁾보다 고가임¹⁸⁾.
- 신청품과 대체약제의 직접비교 임상시험 결과 및 학회의견 등을 고려 시 임상적 유용성 개선이 인정됨.
- “이전에 EGFR-TKI로 치료 받은 적이 있는 T790M 변이 양성 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자” 대상으로 제약사에서 제출한 신청품 요법과 “pemetrexed”와의 비용-효용 분석 결과, ICER는 ■■■■(원/QALY), ■■■■(원/LYG)임.
- 신청품은 위험분담제 적용대상에 해당하고, 제약사가 제시한 위험분담 유형에 따른 경제성 평가 분석 결과, ICER는 ■■■■(원/QALY), ■■■■(원/ LYG)임.

○ 재정 영향¹⁹⁾²⁰⁾

1) 위험분담 미적용 기준

- 해당 적응증의 대상 환자 수는 ■■■■명²¹⁾이고, 제약사 제출 사용량²²⁾²³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 1차년도 약 ■■■■억원, 3차년도 약 ■■■■억원임.

2) 위험분담 적용 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수는 ■■■명이고, 제약사 제출 환자수에 따른 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■억, 3차년도에 ■■■억이 됨.
- 다만, 신청품의 대상 환자수 및 연간 투여일수 등에 따라 변동 가능함.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 독일, 영국, 이탈리아에 수재되어 있음.

Reference

- 1) Vince D. Cataldo et al. Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer with Erlotinib or Gefitinib. N Engl J Med. 2011.
- 2) Martindale Pharmaceutical Press, London, UK(online)
- 3) Aberoff's Clinical Oncology 5th. (2014) Chapter 72: Cancer of the Lung: Non-Small Cell Lung cancer and Small Cell Lung Cancer
- 4) American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion(ASCO), 2015.8
- 5) ESMO Clinical Practice Guidelines: Metastatic non-small-cell lung cancer(NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2016.
- 6) NCCN Guidelines Version 3. 2017. Non-Small Cell Lung Cancer
- 7) ESMO Clinical Practice Guidelines: Metastatic non-small-cell lung cancer(NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2016.
- 8) NCCN Guidelines Version 3. 2017. Non-Small Cell Lung Cancer
- 9) AZD9291 in EGFR Inhibitor - Resistant Non - Small-Cell Lung Cancer
- 10) AURA2- 5.3.1 Inclusion criteria
- 11) Glenwood Goss et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016.
- 12) Carboplatin은 Calvert fomula를 이용하여 용량을 산정하며, 해당 용법으로서 carboplatin의 target AUC는 5임. Calvert fomula: $AUC \times (GFR+25)$
- 13) 대한폐암학회 ()
- 14) 대한항암요법연구회 ()
- 15) 한국임상암학회 ()
- 16) 대한암학회 ()
- 17) 대체약제 중, platinum doublet 요법의 수, 병용비율 등을 정확히 산출하여 가중평균가를 계산하는 것이 불가능하여 대체약제 일일투약비용을 범위로 제시하였음.
- 18) 약제비만 고려함.
- 19) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합).
- 20) 재정영향 총괄표

	누계	2018년	2019년	2020년	2021년
대상 환자수 ¹⁾					
i) 위험분담 미적용 시 절대재정소요금액					
ii) 위험분담 적용 시 제약사 환급액					
iii) 위험분담 적용 시 절대 재정소요금액					

- 21) 실무검토 시 2016 EDI 청구자료 기준으로 산출함.

산출 기준	환자 수	출처
■■■■명(이레사, 지오텐립, 타세바 투여환자 수) - ■■■■명(취장암 상병으로 erlotinib을 청구한 환자수)	■■■■	2016년 EDI 청구자료
1차치료실패비율 (■■■■) 적용	■■■■	Aberoff's Clinical Oncology 5th. (2014) Chapter 72: Cancer of the Lung: Non-Small Cell Lung cancer and Small Cell Lung Cancer
T790M돌연변이 검사실시비율 (■■■■) 적용	■■■■	<ul style="list-style-type: none"> 대한폐암학회 타그리소정과 올리타정 학회의견에 제시된 비율의 중간값 적용함.
T790M돌연변이 양성판정비율(■■■■) 적용	■■■■	

22) 제약사 제출 예상 환자수 산출 방법

23) 제약사 제출 용량별 예상 사용량 및 환급수량

예상 사용량(정)	2018	2019	2020	2021
80mg	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
40mg	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
예상 환급 수량(정)	2018	2019	2020	2021
80mg	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
40mg	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■