

## 약제 급여 평가 위원회 평가 결과

**Nilotinib HCl 220.60mg(as Nilotinib 200mg)**

(타시그나캡슐, 한국노바티스)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1캡슐 중 Nilotinib HCl 220.60mg(as Nilotinib 200mg)
- 흰색 또는 미황색의 분말을 함유하는 상·하부 밝은 황색의 불투명 경질캡슐

☐ **효능 효과 :**

- 이매티닙 치료에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 가속기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병 성인 환자의 치료
- 이 약의 유효성은 세포유전학적, 혈액학적 반응율을 근거로 하고 있다. 질병과 관련된 증상 개선이나 생존율 증가와 같은 임상적 유익성을 나타낸 임상시험은 없다.

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의일**

**2008년 제14차 약제급여평가위원회 : 2008년 10월 28일**

**2009년 제8차 약제급여평가위원회 : 2009년 8월 20일(재평가)**

※ 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 14차 약제급여평가위원회)

#### ○ 비급여

- 신청품은 Bcr-Abl kinase inhibitor로, 비교약제에 비해 급성기에 대한 사용이 제한적이고 상대적인 임상적 유용성 자료가 부족하며 경제성평가결과 열등 대안이므로 비급여 함.

### □ 2차 심의결과(2009년 8차 약제급여평가위원회)

#### ○ 최종결과

- 제약사가 [REDACTED] 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

#### ※ 약제급여평가위원회 평가결과: 기심의결과유지(비급여)

- 신청품은 Bcr-Abl kinase inhibitor로, dasatinib에 비해 급성기에 대한 사용이 제한적이고 상대적인 임상적 유용성의 개선 및 비용 효과성이 불분명하므로 비급여 함.
  - 단, 제약사가 [REDACTED] 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있음.

## 나. 평가 내용

#### ○ 진료상 필수 여부(기심의 결과와 동일)

- 신청품은 ‘이매티닙 치료에 저항성 또는 불내성을 보이는 만성기 또는 가속기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병 성인 환자의 치료’를 급여범위로 하는 약제로 현재 유사 적응증에 허가받은 약제가 급여목록에 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

#### ○ 임상적 유용성(기심의 결과와 동일)

- 교과서 및 가이드라인에는 imatinib 치료에 저항성을 보이는 경우, dasatinib, nilotinib 또는 고용량 imatinib을 제시하거나<sup>1)2)3)</sup>, imatinib 치료 실패 후 질병이 진행된 경우, 고용량 imatinib을 제외한 nilotinib(가속기) 또는 dasatinib(가속기, 급성기)을 언급하고 있음<sup>4)</sup>.
- 18세 이상 성인을 대상으로 imatinib 치료에 실패한 저항성, 불내약성의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(CML) 환자에 대해 신청품의 증량을 허용한 단일군 임상 시험 결과(Phase II),
  - 만성기 환자(N=280)에서 완전혈액학적반응(complete hematologic response, CHR)을 보인 환자는 저항성 환자군에서 92명(68%), 불내약성 환자군에서 45명(90%)이었고, 주요세포유전학적반응(Major cytogenetic response, MCyR)을 보인 환자는 각각 94명(48%), 40명(47%)였음<sup>5)</sup>.

- 가속기 환자(N=119)에서 저항성 및 불내약성 환자 구분없이 전체 환자에 대한 CHR은 31명(26%), MCyR은 35명(29%)였음.<sup>6)</sup>
- 신청품에 대한 직접 비교 임상시험이 없으며, 현재까지 제시된 임상시험은 허가사항과 달리 증량을 허용한 임상시험<sup>6)</sup>으로 서로 다른 선별기준에 따른 imatinib 저항성 또는 불내약성 환자의 반응을 결과가 제시되어 있어, 비교약제와의 상대적인 임상적 유용성 확인이 어려움.
- 신청품(nilotinib)과 dasatinib은 위해반응 관련 서로 다른 안전성의 특성을 보임.<sup>7)</sup>

#### ○ 비용 효과성

- 신청약제와 유사한 적응증으로 고용량-imatinib, dasatinib이 급여되고 있고, 교과서 및 가이드라인에 imatinib 치료에 저항성이 있는 경우 공통적<sup>8)</sup>으로 dasatinib, nilotinib 또는 고용량의 imatinib을 제시하고 있는 점을 고려할 때<sup>9)10)11)</sup> 신청품의 대체약제는 “고용량 imatinib 및 dasatinib”임.
- 투약비용 비교시 신청품의 치료기간당 소요비용은 [ ]원(만성기: 8.6개월<sup>12)</sup>)~ [ ]원(가속기: 6.7개월<sup>13)</sup>)으로, 만성기에서 dasatinib([ ]원) 및 고용량 imatinib([ ]원)<sup>14)</sup>보다 고가이고, 가속기에서 dasatinib([ ]원) 보다 고가이나 고용량 imatinib([ ]원)보다 저렴함.
  - 신청약제의 대체약제 가중평균가<sup>15)</sup>로 환산된 금액은 dasatinib의 투약비용인 [ ]원/캡슐임<sup>16)</sup>
- 제출된 경제성평가자료(비용-효용 분석)의 [ ]<sup>17)</sup> 수용은 타당하지 않으며, 이를 제외하고 간접비교된 임상결과를 그대로 적용하더라도, ICER는 약 [ ]으로 비용효과적이지 않음
  - [ ]을 적용하고 imatinib 저항성 환자군에 대한 ICER는 약 [ ]이고, 불내약성 환자에 대한 세부집단 분석 결과는 제출되지 않았으므로 불확실성이 존재함.
  - 만성기 환자를 대상으로 한 임상문헌에서 dasatinib이 고용량 imatinib에 비해 임상적으로 유의한 효과를 보이고<sup>18)</sup> 소요비용이 저렴한 점을 고려할 때, 고용량 imatinib은 dasatinib 대비 열등대안이므로, 신청품의 비교 대상 약제는 dasatinib이 적절함.

#### ○ 재정 영향

- 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 [ ]원, 3차년도에 약 [ ]원이 되고, dasatinib 및 고용량 imatinib의 대체로 재정소요금액은 dasatinib 및 고용량 imatinib의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 [ ]원, 3차년도에 약 [ ]원 감소될 것으로 예상됨

#### ○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 미국, 스위스, 호주 등에 등재되어있음.

○ 기타

- 제약사가 제시한 ■■■■■은 현행 건강보험법령 체계 내에서 가능하지 않을 뿐만 아니라 공보협체계에 부합하지 않는 것으로 판단되어 수용할 수 없음

- 1) British Committee for Standards in Haematology
- 2) National Cancer Institute(NCI) 2008 Chronic Myelogenous Leukemia treatment (PDQ)
- 3) Annals of Oncology 19 (Supplement 2): ii60-ii62, 2008
- 4) CML NCCN v2.2010
- 5) Hagop M.등. Nilotinib(formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance Blood, 2007;110(10), 3540-3546
- 6) Philipp le Coutre등, Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. Blood. 2008;111:1834-1839
- 7) 제32차 암질환 심의위원회(2008년 6월18일)
- 8) 다만, 일부 임상진료지침에서는 환자군별 추천 약제에 차이가 있었음
  - NCCN clinical practice guidelines in oncology. Chronic Myelogenous Leukemia. v2.2010)
    - 만성기 CML 환자군에서 치료목표에 도달하지 못한 경우 dasatinib, nilotinib, 고용량 imatinib mesylate 및 allogeneic stem cell transplantation (SCT)가 대체 치료법으로 제시되나,
    - 가속기 또는 급성기 CML 환자군에서 질병이 진행된 경우 고용량 imatinib을 제외한 nilotinib (가속기) 또는 dasatinib(가속기 및 급성기)이 제시됨
- 9) British Committee for Standards in Haematology
- 10) National Cancer Institute(NCI) 2008 Chronic Myelogenous Leukemia treatment (PDQ)
- 11) Annals of Oncology 19 (Supplement 2): ii60-ii62, 2008
- 12) Hagop K등, Blood 15 November 2007;110 number 10, 3540-3546
- 13) Philipp le coutre 등, Blood.2008.111:1834-1839
- 14) imatinib의 상한금액 적용: ■■■원(2009.1.21 고시)
- 15) 관련근거
  - 약제의 요양급여대상여부 등의 평가 기준 및 절차 등에 관한 세부사항 제9조
  - 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.3.2. 투약(소요)비용 비교대상
    - 산출된 대체약제 가중평균가가 현저히 불합리하다고 판단되는 경우 별도 심의(대체약제 간 효과가 열등함에도 불구하고 비용이 고가인 약제가 포함된 가중평균가 등)
- 16) 청구자료를 통해 각 환자 상태별 연간 청구환자수를 구분할 수 없으나, 임상근거자료로 추정된 imatinib 실패한 만성기, 가속기 CML 환자의 비율은 전체 CML 환자중 각각 ■■■<sup>주1)</sup>으로, 만성기, 가속기 환자의 평균 일일 투약비용(대체약제의 일일 투약비용을 산술평균)에 해당 비율로 가중함
- 주1) 제약사 제출자료: ■■■■
- 17) 제약사 제출의견: ■■■■

- 18) Kantarjian H, 등. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood*. 2007;109:5143-5150