

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

Lapatinib ditosylate(as lapatinib) 250mg (타이커브정 250mg, 글락소스미스클라인)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 정 중 lapatinib 250mg

☐ **효능 효과 :**

- HER2(Humane Epidermal growth factor Receptor 2 protein, 이명 : ErbB2)가 과발현 되어 있고, 이전에 안트라사이클린계 약물, 탁산계 약물, 트라스투주맙을 포함하는 치료를 받은 적이 있는 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 치료에 카페시타빈과 병용 투여

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의 일**

2009년 제12차 약제급여평가위원회 : 2009년 11월 19일

- 암질환 심의위원회 심의일 : 2007년 12월 21일 (추가: 2009년 9월 10일)

※ 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 “HER2가 과발현 되어 있고, 이전에 안트라사이클린계 약물, 탁산계 약물, 트라스투주맙을 포함하는 치료를 받은 적이 있는 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 치료”에 capecitabine과 병용 투여하는 약제로, HER2 표적치료제인 trastuzumab에 비해 저렴하고, 기존 급여가능한 화학요법제와 비교시 trastuzumab 실패환자에 capecitabine 단독사용 보다 TTP(time to progression)의 유의한 개선이 인정되고, 질병의 위중도를 고려한 경제성 평가 결과 비용-효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “HER2가 과발현 되어 있고, 이전에 안트라사이클린계 약물, 탁산계 약물, 트라스투주맙을 포함하는 치료를 받은 적이 있는 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 치료에 카페시타빈과 병용 투여”하는 약제로, 대상 질환은 희귀질환에 해당하지 않으며, 건강보험심사평가원 항암제 공고에 의거 진행성 또는 전이성 유방암에 사용하는 capecitabine, gemcitabine병용 또는 단독 항암요법 등이 인정되는 바, 대체가능성을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 교과서¹⁾²⁾에 tyrosin kinase inhibitor로 분류되는 HER2 표적 치료제로, capecitabine과 병용시 trastuzumab 치료 후 종양제어기간 연장에 효과가 있으며,³⁾⁴⁾ trastuzumab 이후에 사용하도록 추천됨.⁵⁾
- 324명의 진행성, 전이성 유방암환자에서 capecitabine단독요법을 대조군으로 lapatinib과 capecitabine의 병합요법과 time to progression 평가에 대한 중간분석 결과 progression time의 중간값은 시험군 8.4개월, 대조군 4.4개월($p<0.001$)이었으며, 사망은 시험군36명, 대조군35명(모두 22%, hazard ratio, 0.92; 95% CI, 0.58~1.46 ; $p=0.72$)이었음.⁶⁾
- grade 4의 이상반응은 시험군에서 13명(6%), 대조군에서 16명(7%)이었음. 또한, 치명적인 부작용이 시험군 2명, 대조군 3명이었고, 대조군중 1명이 약제로 인한 설사, 구토, 소장폐쇄로 사망하였음.
- 통계적으로 유의한 값은 설사가 시험군 60%, 대조군 39%($p<0.001$), 소화불량이 시험군 11%, 대조군 3%($p=0.014$), 발진이 시험군 27%, 대조군 15%($p=0.011$)이었음.
- 이상반응으로 치료를 중단한 환자는 시험군 22명(13%), 대조군 18명(12%)이었음.

- 1차 시험의 324명에 75명을 추가하여 약 2년간 관찰한 결과, progression time의 중간값은 시험군 6.2개월, 대조군 4.3개월($p < 0.001$)이었으며, 사망은 시험군 55명, 대조군 64명(HR=0.78, 95% CI 0.55-1.12; $p=0.177$)임.⁷⁾
 - 치료중단률은 두군 모두 14%였으며, Prinzmetal's angina가 발생한 병용요법군 1명은 투약을 중단하였으며, 병용요법군 4명, 단일치료군 1명이 무증상 좌심실구축률(LVEF) 감소가 발견됨. 병용요법군 모두 치료약제와 관련된 것으로 확인되었으나 투약을 중단하지 않았음.
- 간독성이 임상시험 및 시판 후 경험에서 관찰되었고, 간독성은 중증일 수 있으며 사망이 보고되었으나 이 약이 사망의 원인인지는 불명확함.⁸⁾
- Trastuzumab에 실패한 전이성 유방암에 lapatinib과 capecitabine 병용요법은 현재 비급여로 사용중이며, 경구제로써 환자의 편의성, 상대적으로 낮은 심독성, 뇌전이 예방에 효과적인 점을 고려하여 보험급여가 시급하다는 의견임.⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾

○ 비용 효과성

- 허가사항, 급여기준¹²⁾, 가이드라인¹³⁾ 및 학회¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾, 기 심의사항¹⁷⁾을 고려하여 capecitabine 단독, gemcitabine+vinorelbine 요법을 대체가능약제로 선정함.
 - 가이드라인 및 학회에서 trastuzumab 실패 후 신청품+capecitabine, 또는 trastuzumab continuation strategy를 사용하도록 권고하고 있으나, 현재 trastuzumab 실패 후 trastuzumab을 사용하는 치료법은 허가 및 급여기준상 인정되지 않음.
- 신청품(lapatinib)과 capecitabine¹⁸⁾의 1주기 소요비용¹⁹⁾은 [REDACTED]원으로, 대체가능요법인 capecitabine 단독([REDACTED]원), gemcitabine+vinorelbine²⁰⁾ 요법([REDACTED]원)의 평균투약비용인 [REDACTED]원²¹⁾보다 고가로 검토됨.
- HER2가 과발현된 유방암 환자에 trastuzumab 치료 실패시 임상적으로 사용²²⁾되는 trastuzumab 대비 저렴하며, HER2 과발현 여부와 관계없이 진행성, 전이성 유방암환자 대상의 화학요법제인 capecitabine 단독, gemcitabine과 vinorelbine 병용요법 대비 비용효과비도 수용 가능함.
 - ICER는 capecitabine 단독 대비 약 [REDACTED]원/LY, 약 [REDACTED]원/QALY이고, gemcitabine과 vinorelbine병용요법 대비 약 [REDACTED]원/LY, 약 [REDACTED]원/QALY임.²³⁾

○ 재정 영향

- 신청품 투여 대상환자수²⁴⁾는 1차년도(2010)에 [REDACTED]명에서 3차년도(2012)에 [REDACTED]명으로 증가할 것으로 예상되며, 신청품의 도입 후 capecitabine과의 병용에 대한 절대재정 소요금액²⁵⁾은 1차 년도에 약 [REDACTED]원, 3차 년도에 약 [REDACTED]원이 되고, 대체로 인한 재정소요금액²⁶⁾은 1차 년도에 약 [REDACTED]원, 3차 년도에 약 [REDACTED]원 증가될 것으로 예상됨.²⁷⁾

- 신청품이 2군 항암제에 분류될 것으로 가정하여 투약비용이 고가인 약제는 본인일부 부담(10%), 저가인 약제는 전액본인부담(100%)(제2007-54호: 2007.7.1시행)하는 원칙에 따라, 신청품 도입 시 등재 1차 년도에 약 ■■■■■원에서 등재 3년 후에 약 ■■■■■원의 재정이 증가될 것으로 예상됨.
- 제약사제시 예상사용량을 기준으로 신청품의 절대재정소요금액은 1차 년도에 약 ■■■■■원, 3차 년도에 약 ■■■■■원이 될 것으로 예상됨.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 프랑스, 독일, 스위스, 영국과 호주에 등재되어 있음.

Reference

- 1) Cancer: principles and practice of oncology, 8th
- 2) Harrison's Internal medicine 17th (online)
- 3) NCI, 2009
- 4) NICE, 2009
- 5) NCCN, 2009
- 6) Charles E. Geyer, M.D. et al, Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer, N Eng J Med, 2006 Dec 28;355(26):2733-2743
- 7) Cameron D. et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses, Breast Cancer Res Treat. 2008 Dec;112(3):533-43.
- 8) 허가사항의 사용상 주의사항
- 9) 대한암학회 ()
- 10) 한국유방암학회 ()
- 11) 대한항암요법연구회 ()
- 12) 건강보험심사평가원 공고 (9.유방암, 2009.9.1)
- 13) NCCN, 2009
- 14) 대한암학회 ()
- 15) 한국유방암학회 ()
- 16) 대한항암요법연구회 ()
- 17) 허가사항, 건강보험심사평가원 암질환 사용약제의 공고, 가이드라인, 임상문헌, 전문가의견을 참고하여 신청품의 적응증을 포함하는 capecitabine과 gemcitabine+vinorelbine의 병용요법으로 선정함.(2008년 제 2차, 제 7차 약제급여평가위원회)
- 18) 질병 특성상 여성의 평균값을 기준으로 체표면적 $1.6m^2$, 체중 57kg로 산정함. (2007년 국민건강영양조사)
- 19) 주기를 고려하여 투약되는 항암제의 특성을 고려하여 소요비용은 1주기당 투약비용으로 비교함.
- 20) Martin et al, Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group trial, Lancet Oncol 2007; 8: 219-25
- 21) 대체가능요법의 급여기준이 존재하여 치료차수(2,3차 약제)가 불명확하므로 대체약제 투약비용의 산술평균(중앙값)을 고려함.
- 22) NCCN, 2009,
대한암학회 (), 한국유방암학회 (), 대한항암요법연구회 ()
- 23) TTP 이후의 비용과 TTP 전후의 유방암환자의 삶의 질 가중치를 적용한 분석 결과임.
- 24) 허셉틴주의 과거 3년 환자수를 기준으로 가중이동평균 방법을 이용하여 향후 연간 환자수를 예측함.
- 25) 절대재정소요금액 = 실무 예상환자수 × 신청품과 capecitabine 병용시 소요비용
제약사 예상 환자수를 기준으로한 capecitabine과 병용시의 절대재정소요금액은 1차년도에 약 원 , 3차년도에 약 원 이 됨.(제약사 예상환자수 × 신청품과 capecitabine TTP까지의 비용)
- 26) 대체로 인한 재정소요금액 = 신청품의 예상환자수 () × 제약사 예상점유율 × TTP까지 약제의 소요비용의 차이
 원
- 27) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)