

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

Lapatinib ditosylate 405mg(as lapatinib 250mg)
(타이커브정250mg, 글락소스미스클라인)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1정중 Lapatinib ditosylate 405.0mg (lapatinib으로서 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**

2008년 제2차 약제급여평가위원회 : 2008년 1월 25일

2008년 제7차 약제급여평가위원회 : 2008년 5월 21일

- 암질환심의위원회 심의일 : 2007년 12월 21일

※ 약제급여평가위원회 평가결과중 해당 제약사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자의견, 신청가격 및 이와 관련된 비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

□ 1차 심의결과(2008년 2차 약제급여평가위원회)

○ 비급여

- 신청품은 capecitabine과 병용투여 시 capecitabine 단독투여에 비해 TTP(time to progression)의 유의한 개선이 인정되나, 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하므로 비급여함.

□ 재평가 심의결과(2008년 7차 약제급여평가위원회)

○ 기심의결과 유지(비급여)

- 신청품은 capecitabine과 병용투여 시 허셉틴주 실패환자에 대한 TTP(time to progression)의 유의한 개선이 인정되나, 점증적 비용효과비가 수용가능하지 않으며 재정소요가 크므로 비급여함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “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”하는 약제로,
- 허가사항 상 capecitabine이 유사하며, 건강보험심사평가원 항암제 공고에 의거 capecitabine, gemcitabine병용 또는 단독 항암요법이 인정되는 바 다른 치료법이 없다고는 볼 수 없고, 희귀질환에 해당하는 희귀의약품이 아니므로 진료상 반드시 필요한 약제에 해당되지 않음.

○ 임상적 유용성

- 교과서의 유방암 치료 중 lapatinib에 관한 언급은 없으며, 지침에서는 NCCN(v2.2008)에 IV기 및 재발성 유방암에 trastuzumab 포함 요법 사용 후 anthracycline, taxane, trastuzumab 치료받은 환자에 ‘lapatinib+capecitabine’ 병용요법이 언급되어 있음.
- 324명의 진행성, 전이성 유방암환자에서 capecitabine단독요법을 대조군으로 lapatinib과 capecitabine의 병합요법을 시험군으로 한 시험¹⁾에서 시험군은 대조군에 비해 time to progression이 유의하게 높았으나(8.4개월 vs. 4.4개월), 사망은 시험군 36명, 대조군 35명(모두 22%, hazard ratio, 0.92; 95% CI, 0.58~1.46 ;p=0.72)으로 overall survival에 대해 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 없었음.(시험군 163명, 대조군 161명)
 - grade 4의 유해반응은 시험군에서 13명(6%), 대조군에서 16명(7%)이었으나, 그 차

이는 유의하지 않으며, 유해반응으로 치료를 중단한 환자는 시험군 22명(13%), 대조군 18명(12%)이었으며, 설사가 시험군 60%, 대조군 39%, 소화불량이 시험군 11%, 대조군 3%, 발진이 시험군 27%, 대조군 15%로 유의하게 높게 나타났음.

- 치료와 관련된 무증상 심장이상이 시험군 4명에서 나타났으며, 이중 한명이 좌심실구축률 저하는 없었으나 이형협심증으로 치료를 중단하였고, 한명은 progression 후였으며, 나머지 두 명은 1000mg으로 용량을 줄인 후 심장이상반응 재발은 없었음.

- lapatinib 단독사용으로 시험한 phase I study²⁾에서 고형암 환자(유방암환자 30명) 67명 중 평가가 이루어진 59명의 환자에서 4명이 부분관해(partial response)를 보였으며, 모두 ErbB2에 과발현된 유방암환자였음. 이들은 trastuzumab 치료를 선택한 환자였으며, 치료기간의 중간값은 5.5개월이었음. 또한 grade 3의 약제관련 유해반응은 전체 67명의 환자 중 설사 2건, 발진 1건, grade 4는 보고되지 않음.

○ 비용 효과성

- 비교약제는 허가사항, 건강보험심사평가원 암질환 사용약제의 공고, 가이드라인, 임상문헌, 전문가의견 및 trastuzumab 실패 후 사용하는 처방패턴³⁾을 고려하여 capecitabine과 gemcitabine+vinorelbine의 병용요법으로 선정함.
- 제약사에서는 기전이 유사한 trastuzumab과 비교하여 신청품을 우위전략으로 제시하였으나, 신청품은 trastuzumab 실패 후 사용하는 약제이며, 실제 사용에 있어서도 [redacted]³⁾를 차지하는 바, trastuzumab을 비교약제로 수용하기 어려움.
- 비교요법과 투약 비용 비교에서 1주기를 3주로 고려 시, 비교약제인 capecitabine [redacted], gemcitabine+vinorelbine [redacted]에 비해 신청품+capecitabine은 [redacted]으로 고가임.
- 임상시험을 기준으로 하였을 때, time to progression에 대한 소요비용이 신청품+capecitabine 8.4개월에 [redacted], capecitabine 4.4개월에 [redacted] 소요됨.
- capecitabine과의 경제성평가는 생존기간이 경제성평가 결과에 큰 영향을 미칠 수 있는 핵심적인 변수임을 고려할 때 불확실성이 매우 크나, 제약사의 자료를 인정시에도 ICER가 수용가능하지 않음.
- 임상논문 자료에 근거한 점증적 비용 효과비는 약 [redacted]임.
- 시뮬레이션 모델의 효과추정 근거가 되는 직접 비교 임상문헌¹⁾ 관찰기간에서는 Lapatinib + Capecitabine(L+C)군과 Capecitabine(C)군에서 overall survival(OS)의 유의한 차이를 확인할 수 없었으나, [redacted] L+C군과 C군의 TTP차이의 비율 만큼 생존기간에 차이가 있는 것으로 분석하였음. [redacted] 자료원⁴⁾은 [redacted] 이질성이 존재하며, 신뢰수준이 낮은 포스터 발표 자료임. 또한, [redacted]

소명되지 않았음.

- 제약사와 학회에서 말기 암환자의 삶의 질 향상과 주사용 항암화학요법을 위한 입원과 내원 횟수를 줄여 추가의 경비 감소와 편의성을 제공할 수 있는 약제라는 추가 의견⁵⁾이 있었으나, 이에 대해 경제성평가에서 입증되지 않았음.

○ 재정 영향

- 2007년 허셉틴주 청구환자수 597명을 기준으로 신청품 도입 시, 총예상 소요 약제비는 등재 1년 후 ■■■■■, 등재 3년 후 약 ■■■■■임.^{6),7)}
- 신청품이 2군 항암제에 분류될 것으로 가정하여 투약비용이 고가인 약제는 본인일부부담(10%), 저가인 약제는 전액본인부담(100%)하는 원칙⁸⁾에 따라, 신청품 도입 시 등재 1년 후 ■■■■■ 등재 3년 후에 ■■■■■의 재정이 소요될 것으로 예상됨.
- 단, 기존 치료제 대체 시, 추가 재정 소요액은 감소할 가능성이 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 스위스에 급여 등재되어 있으며, 호주는 사전승인으로 제한적으로 급여됨.

Reference

- 1) Charles E. Geyer et al, Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer, N Eng J Med, 2006 Dec 28;355(26):2733-2743
- 2) Howard A. Burris III et al., Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of Lapatinib(GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas, J Clin Oncol. 2005 Aug 10;23(23):5305-13
- 3) 제약사 제출자료, [REDACTED]
- 4) Sherrill B, Birst C and Wu T(2007). Correlation between time to progression and overall survival in patients with Metastatic breast cancer. 10th international conference of Primary therapy of early breast cancer (March 14-17 2007) Gallen, Switzerland.
- 5) 대한유방암학회, 한유학 제 2008-0221, 2008.2.21
- 6) 허셉틴주의 실패율은 39~60%의 중간값인 49.5%로 계산함.(NEJM 2001 Mar 15;344(11):783-92, JCO 2005 July 1;23(19):4265-4274
- 7) 제약사에서 제출한 [REDACTED]
[REDACTED] 예상점유율을 적용.
- 8) “2군 항암제간 병용요법”으로서, 이 중 1가지 약제의 비용부담에 대하여는 보건복지부 고시 (보건복지부고시 제2006-8호, 2006. 8. 29)에 따라, 투약비용이 저가인 약제의 약값 전액을 본인이 부담토록 함