

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

entrectinib 100mg, 200mg (로즐리트렉 캡슐100,200밀리그램, (주)한국로슈)

제형, 성분·함량:

- 1 캡슐 중 entrectinib 100mg, 200mg

효능·효과:

1. 이 약은 알려진 획득 내성 돌연변이 없이 neurotrophic tyrosine receptor kinase(NTRK) 유전자 융합을 보유한 다음 성인 및 만 12세 이상 소아의 고형암 치료에 사용한다.
 - 국소진행성, 전이성 또는 수술적 절제 시 중증 이환의 가능성이 높으며 기존 치료제(혹은 치료 요법) 이후 진행되었거나 현재 이용 가능한 적합한 치료제가 없는 고형암
2. 성인의 ROS1 양성인 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암
이 약의 효능·효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없다.

약제급여평가위원회 심의일

2021년 제10차 약제급여평가위원회: 2021년 11월 11일

- 암질환심의위원회 심의일: 2021년 5월 26일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자 의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

- 최종 결과
- 급여의 적정성이 있음(NTRK 융합 양성 고형암)

※ 2021년 제10차 약제급여평가위원회 평가결과

- 급여의 적정성이 있음(NTRK 융합 양성 고형암)
 - 신청품은 ① “알려진 획득 내성 돌연변이 없이 NTRK¹⁾ 유전자 융합을 보유한 성인 및 만 12세 이상 소아의 국소진행성, 전이성 또는 수술적 절제 시 중증 이환의 가능성이 높으며 기존 치료제(혹은 치료 요법) 이후 진행되었거나 현재 이용 가능한 적합한 치료제가 없는 고형암” 및 ② “성인의 ROS1 양성인 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암”에 허가받은 약제로,
 - ① NTRK 융합 양성 고형암
 - 임상 시험에서 반응률 등 효과를 보였으나, 대체약제(기존 항암화학요법) 대비 소요 비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명함
 - ✓ 다만, 신청품은 NTRK 융합 양성 고형암에 투여하는 항암제로, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되며, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받은 경 우로 근거 생산이 곤란하고, 외국 7개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여된 약제로 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당함
 - 신청품은 치료이익 대비 재정 부담이 큰 약제로서 재정영향의 고려가 필요한 점, 신청품의 약가는 A7 국가 최저가 대비 저가이나 제외국에서 RSA로 급여되어 약가 수준의 적절성 관련 불확실성이 있는 점, 기 심의 결과 등을 고려하여 ■ 급여의 적정성이 있음
 - ② ROS1 양성 비소세포폐암
 - 신청품은 대체약제(crizotinib) 대비 임상적 유용성에 차이가 있다고 보기 어려우며 소요비용이 대체약제 대비 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하여 전액본인부담도록 함

② ROS1 양성 비소세포폐암

- 신청품은 대체약제(crizotinib) 대비 임상적 유용성에 차이가 있다고 보기 어려우며 소요비용이 대체약제 대비 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하여 전액본인부담도록 함

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “이 약은 알려진 획득 내성 돌연변이 없이 neurotrophic tyrosine receptor kinase(NTRK) 유전자 융합을 보유한 다음 성인 및 만 12세 이상 소아의 고형암” 및 “성인의 ROS1 양성인 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암”에 허가 받은 약제로, 현재 NTRK 융합 양성 고형암에 허가 또는 급여기준에서 동등한 치료범위의 약제는 없으나, 각 암종별로 투여할 수 있는 항암화학요법이 공고²⁾되어 있고, ROS1 양성 비소세포폐암 적응증에는 현재 해당 적응증에 허가받은 crizotinib이 등재되어 있으므로 대체가능성을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “이 약은 알려진 획득 내성 돌연변이 없이 neurotrophic tyrosine receptor kinase(NTRK) 유전자 융합을 보유한 다음 성인 및 만 12세 이상 소아의 고형암” 및 “성인의 ROS1 양성인 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암”에 단독요법으로 허가 받은 항암제임
 - 신청품은 종양 유형에 관계 없이 NTRK, ROS1 및 ALK 융합 유전자를 보유하고 있는 암세포를 강력하게 억제하여 육종, 두경부 암종, 비소세포폐암, 직결장암 및 신경 교종 등 다양한 암종에 걸쳐 종양의 퇴화를 유도함

① NTRK 융합 양성 고형암

- 교과서³⁾⁴⁾⁵⁾ 및 임상진료지침⁶⁾⁷⁾에서 신청품은 동일 약리기전인 larotrectinib과 함께 NTRK 융합 양성 변이가 나타나는 고형암에 TRK를 표적하는 1세대 치료제로서 언급되며, 종양에 불문하고 TRK 변이의 암종에 임상효과를 나타내는 것으로 언급함
 - NCCN 가이드라인에 따르면, 21개 암종 진료지침에서 신청품과 larotrectinib을 NTRK 유전자 변이가 확인된 암종들에 대해 category 2A 또는 2B로 권고하고 있으며 세부적으로 조직분류별 혹은 투여단계를 구분하여 권고하고 있음
- 발간된 임상 문헌은 1편이며, basket trial로 환자들이 추가 등록 및 분석되어 중간 결과들이 업데이트되며 지속적으로 발표되고 있음
 - [1,2상 단일군 시험]⁸⁾ NTRK 융합 양성인 국소진행성 전이성 고형암 환자이면서 티로신키나아제 억제제⁹⁾ 투여 이력이 없는 환자(n=54)를 대상으로 신청품을 투여¹⁰⁾하여 1,2상 임상 시험한 결과, 1차 결과지표인 객관적 반응률(Objective Response rate, ORR)은 57%, 중앙 반응을 나타낸 기간(median Duration of response, mDOR)

10.4개월(95% CI 7.1-NE)로 나타났음

- ✓ 2차 결과지표인 무진행 생존기간(median Progression-free survival, mPFS)은 11.2개월(95% CI 8.0-14.9), 중앙 생존기간(median Overall Survival, mOS)는 21.0개월(95% CI 14.9-NE)으로 보고됨
 - ✓ 안전성 관련, 발생한 대부분의 이상사례는 1~2등급에 해당하였으며, 신청품 투여와 관련된 3~4등급 이상 사례 중 가장 흔한 증상은 체중증가(10%)와 빈혈(12%)이었음¹¹⁾
- 관련 학회 의견¹²⁾으로, 현재 NTRK 융합 양성 고형암에 대한 표준 치료법은 없으며 신청품을 포함한 TRK 억제제가 임상적 유용성이 확인된 유일한 표적치료제로서, 신청 품 투여군에서는 60%를 넘는 높은 반응률을 보고하며 기존 치료법에 비해 개선된 것으로 판단된다는 의견을 제시함
- 기존 항암화학요법 치료는 일반적으로 약 30% 수준의 낮은 반응률을 나타내므로 해당 적응증에 대해 미충족 수요가 매우 높으며, 신청품은 강력한 P-gp 기질로서 NTRK 융합 양성 고형암에서 빈번히 발생하는 뇌전이에 억제 효과가 있는 것으로 판단됨

② ROS1 양성 비소세포폐암

- 신청품은 교과서¹³⁾¹⁴⁾ 및 임상진료지침¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾에서 ROS1 융합양성 변이가 확인된 전 이성 비소세포폐암의 치료제로서 신청품을 1차, 2차 이상 치료제로 권고하고 있음
 - NCCN 임상진료지침¹⁹⁾에서는 해당 적응증에 신청품을 1차(preferred regimen), 2차 이상 단계에서 각각 category 2A로 권고하고 있으며, ESMO 임상진료지침에서는 1,2차 모두 동일한 근거 수준(III,B,ESMO-MCBS score 3)으로 권고하고 있음
- ROS1 융합 양성인 국소진행성 전이성 비소세포폐암이면서 TKI 투여 이력이 없는 18세 이상 성인 환자(n=53)에 신청품을 투여하여 분석한 1,2상 단일군 임상 시험 결과,
 - 1차 결과지표인 ORR은 77%(95% CI 64-88), mDOR 24.6개월(95% CI 11.4-34.8)로 보고되었으며, 2차 결과지표인 mPFS는 19.0개월(95% CI 12.2-36.6)로 보고되었음
 - 안전성 관련, 신청품 투여과 관련된 이상반응은 대부분 1~2등급 이상반응이었으며 (59%), 흔하게 발생한 3~4등급 이상반응은 체중증가(8%), 백혈구감소증(4%)이었고 가장 많이 발생하는 이상반응은 신경계 장애(3%)와 심장질환(2%)이었음
- 관련 학회의견²⁰⁾²¹⁾으로, 국내에서는 해당 적응증에 고식적요법 1차 이상 투여단계로 crizotinib이 기존에 요양급여 인정되고 있으며, 신청품은 CNS 전이 환자를 포함한 1,2상 임상시험 결과에서 높은 객관적 반응률, 무진행생존기간을 나타냈다고 설명함

○ 비용 효과성

① NTRK 융합 양성 고형암

- 교과서 및 가이드라인, 급여기준, 학회 의견 등을 고려하여 각 암종별로 현재 급여 공고되고 있는 항암화학요법들²²⁾을 대체약제로 선정함
- 신청품의 1주기(4주) 투약비용은 (표시가) [REDACTED] 원 (실제가) [REDACTED] 원으로 대체약제 1주기 투약비용 대비 고가임
- 신청품은 NTRK 융합양성 고형암에 투여하는 항암제로, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되며, 대조군 없이 신청품 단일군 임상자료로 식품의약품안전처의 허가를 받은 경우로 근거 생산이 곤란하고, 외국조정평균가 산출의 대상국가인 외국 7개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여되고 있는 약제로 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당함
- 신청품은 치료이익 대비 재정부담이 큰 약제로서 재정영향의 고려가 필요한 점, 제외국에서 RSA로 급여되어 약가수준의 적절성 관련 불확실성이 있는 점 등을 고려하여 [REDACTED] 급여의 적정성이 있음

② ROS1 양성 비소세포폐암

- 국내 허가사항, 교과서 및 가이드라인, 급여기준, 학회 의견 등을 고려하여 crizotinib을 대체약제로 선정함
- 신청품의 1일 투약비용은 (표시가) [REDACTED] 원 (실제가) [REDACTED] 원으로 대체약제의 1일 투약비용인 [REDACTED] 원 대비 고가임

○ 재정 영향²³⁾

1) 신청약가 기준

① NTRK 융합 양성 고형암

- 제약사 제출 예상사용량 최소 추계²⁴⁾를 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은²⁵⁾ 1차년도에 표시가 기준 약 [REDACTED] 원, 실제가 기준 약 [REDACTED] 원, 3차년도에 표시가 기준 약 [REDACTED] 원, 실제가 기준 약 [REDACTED] 원임

② ROS1 양성 비소세포폐암

- 제약사 제출 예상사용량²⁶⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은²⁷⁾ 1차년

도에 표시가 기준 약 [REDACTED] 원, 실제가 기준 약 [REDACTED] 원, 3차년도에 표시가 기준 약 [REDACTED] 원 실제가 기준 약 [REDACTED] 원임

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여기간, 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음

○ 제외국 등재 현황

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

References

- 1) neurotrophic tyrosine receptor kinase
- 2) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험심사평가원 공고 제2021-263호(2021.11.1.시행)
- 3) Cancer 11e, 2019
- 4) Abeloff's Clinical Oncology. 6e. 2020.
- 5) Goldman-Cecil Medicine 26e. 2020. Chapter192.Malignant Tumors of Bone, Sarcomas, and Other Soft Tissue Neoplasms Soft Tissue Sarcomas
- 6) NCCN guideline(2021)
- 7) Expert Consensus: JSCO, ESMO, ASCO, TOS, 2020
- 8) Robert C D et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271-82
- 9) tyrosine kinase inhibitor, TKI
- 10) ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 세 개의 임상시험이 함께 이루어진 연구로, 이중 신청품의 허가사항 용법·용량과 일치하는 용량(1일 1회 600mg)을 투여한 시험군은 STRATRK-2 전체 환자군(n=51) 및 STARTRK-1 환자군(n=2) 일부에 해당함
- 11) NTRK 융합 양성 안전성 평가군은 약의 용량과 투여 기간에 상관없이 1 dose 이상 신청품을 투여한 모든 환자들(n=68)을 분석하였음
- 12) 대한항암요법연구회(), 대한종양내과학회(), 대한암학회()
- 13) Cancer 11e (2019)
- 14) Goldman-Cecil Medicine, 26th(2020)
- 15) NCCN Non-small cell Lung Cancer ver4.2021
- 16) ESMO guideline(2020)
- 17) ASCO guideline(2020)
- 18) NICE guideline(2020)
- 19) NCCN Non-small cell Lung Cancer ver4.2021
- 20) 대한폐암학회()
- 21) 대한항암요법연구회(), 대한종양내과학회(), 대한암학회()
- 22) 신청품의 허가사항 및 급여기준(안)을 고려하여, NTRK 융합 양성 발현율이 높은 다빈도 주요 암종에서 투여 가능한 항암화학요법 중, 국내에서 급여 인정되고 있으며 치료 투여단계가 높은 항암화학요법을 중심으로 검토함
- 23) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 24) 제약사가 제출한 NTRK 융합양성 고형암 적용증에서의 신청품 예상 사용량(최소~최대)

구분	2022년	2023년	2024년
예상사용량 (캡슐, 200mg 기준)	■■■■■	■■■■■	■■■■■

- 25) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × (상용량 기준 200mg 용량 약가)
- 26) 제약사가 제출한 ROS1 양성 비소세포폐암 적용증에서의 신청품 예상 사용량

구분	2022년	2023년	2024년
예상사용량 (캡슐, 200mg 기준)	■■■■■	■■■■■	■■■■■

- 27) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × (상용량 기준 200mg 용량 약가)