

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

dacomitinib hydrate(as dacomitinib 15, 30, 45mg)

(비 짐프로정 15, 30, 45밀리그램, 한국화이자제약주)

제형, 성분·함량:

- 1 정 중 dacomitinib hydrate (as dacomitinib 15, 30, 45mg)

효능 효과:

- 상피세포성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21 L858R 치환 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 (NSCLC) 환자의 1차 치료

약제급여평가위원회 심의일

2020년 제10차 약제급여평가위원회: 2020년 10월 12일

- 암질환심의위원회 심의일: 2020년 7월 8일

※ 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 “상피세포성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21 L858R 치환 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 (NSCLC) 환자의 1차 치료”에 허가 받은 약제로 대체약제 대비 임상적 유용성이 유사하고, 소요비용이 대체약제보다 저렴하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액([REDACTED] 원) 이하로 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

- 진료상 필수 여부
 - 신청품은 “상피세포성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21 L858R 치환 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 (NSCLC) 환자의 1차 치료”에 허가 받은 약제로, EGFR 활성돌연변이가 있는 비소세포폐암에 gefitinib, erlotinib, afatinib이 급여되고 있으므로 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음
- 임상적 유용성
 - 신청품은 EGFR을 억제하는 2세대 TKI 표적치료제로서, 교과서¹⁾²⁾에서 EGFR 양성 진행성 비소세포폐암에 1차 치료제로서 사용할 수 있는 Tyrosin Kinase 저해제 중 하나로 소개되고 있고, 가이드라인³⁾⁴⁾에서 afatinib, gefitinib, erlotinib과 동일한 수준(other recommended, I A)으로 권고되고 있음⁵⁾
 - [RCT 3상, ARCHER1050]⁶⁾ 새로이 진단된 EGFR 변이 비소세포폐암 IIIB/IV기 성인(n=452)을 대상⁷⁾으로 신청품과 gefitinib을 투여하여 시행한 무작위배정, 공개, 3상, 다국가 임상시험⁸⁾ 결과,
 - 1차 평가지표인 중앙 무진행생존기간(median Progress-free survival, mPFS)은 신청품군 14.7개월, gefitinib군 9.2개월로 유의한 차이를 보였음(HR 0.59;95% CI 0.47-0.74, p<0.0001)
 - 2차 평가지표인 객관적 반응(Objective Response)을 보인 환자 수는 신청품군 170명(75%), gefitinib군 161명(72%)로 유의한 차이를 보이지 못하였으나(p=0.4234) 중앙반응지속기간(median Duration of response, mDOR)은 신청품군 14.8개월 gefitinib군 8.3개월로 유의한 차이를 나타냈음(HR 0.40;95% CI 0.3-0.53, p<0.0001)

- ✓ 완전 관해반응(Complete Response, CR), 부분 관해반응(Partial Response, PR)은 신청품군에서 CR 5%(12/227), PR 70%(158/227)로 나타났으며, gefitinib군에서 CR 2%(4/225), PR 70%(157/225)로 나타남.
- 안전성과 관련하여 3도 이상 부작용 발생율은 신청품군에서 12%, gefitinib군에서 11%로 비슷하였고, 신청품군에서 가장 많이 보고된 이상반응은 여드름모양 피부염 (14%), 설사(9%)였으며 gefitinib군에서 가장 빈번한 이상반응은 ALT 증가(8%)였음
- [ARCHER1050 후속연구-생존분석]⁹⁾ 새로이 진단된 EGFR 변이 비소세포폐암 IIIB/IV기 성인 (n=452)을 대상으로 신청품과 gefitinib을 투여하여 시행한 무작위배정, 공개, 3상, 다국가 임상시험을 31.3개월 추적관찰하여 생존분석한 결과,
 - 1차 평가지표인 중앙 생존기간(median Overall Survival, mOS)은 신청군 34.1개월, gefitinib군 26.8개월로 유의한 차이를 보였음(HR 0.760;95% CI 0.582-0.993, p=0.0438)
 - 질병 진행 후 후속 치료 분석에서 후속치료로서 항암화학요법치료를 선택한 군이 신청품군에서 27.8%, gefitinib군에서 35.6%로 가장 많은 비율을 차지하였으나, mOS는 후속 치료로 3세대 EGFR TKI 제제를 선택한 환자군(신청품군 9.7%, gefitinib군 11.1%)에서 가장 길게 관찰되었음(신청품군 36.7개월, gefitinib군 미도달)¹⁰⁾
- [ARCHER1050 용량 감량 환자군 분석]¹¹⁾ 새로이 진단된 EGFR 변이 비소세포폐암 IIIB/IV기 성인(n=452)을 대상으로 신청품군에서 용량 감량군에 대한 주요 임상효과 및 안전성 지표에 대해 평가한 결과,
 - mPFS는 신청품군에서 14.7개월, 용량 감량군에서 16.6개월이었고, mOS는 신청품군에서 34.1개월, 용량 감량한 군에서 36.7개월로 나타났음
 - ✓ 단계별 용량 감량군 별로 임상 효과를 분석하였을 때, 45mg 유지군보다 1단계(45→30mg), 2단계(45→30→15mg)로 감량하여 용량을 조절한 군에서 mPFS 및 mOS가 모두 증가하였음¹²⁾
 - ✓ 최종적으로 투여받은 용량별 환자수 비율은 45mg 34%, 30mg 38%, 15mg 28%였음
 - 안전성과 관련, 모든 용량 감량 환자군에서는 감량 이전 부작용을 겪었으며 3도 이상 부작용을 경험한 비율은 24.7%였고, 1단계, 2단계로 감량하여 용량을 조절할수록 모든 부작용에서 높은 등급의 부작용 발현 비율이 감소하였음
 - ✓ 용량 감량 후 3도 이상 부작용 발생 비율은 여드름모양 피부염 15.3%에서 6.7%, 설사 11.3%에서 4.0%, 손톱주위염 7.3%에서 4.7%, 구내염 3.3%에서 2.7%로 감소하였음
- 학회 의견¹³⁾에 따르면, 신청품은 2세대 EGFR TKI 치료제로서 임상문헌을 통해 EGFR 양성 비소세포폐암 1차 치료에 gefitinib 대비 mPFS, mOS, DoR 등 임상지표에서 우월성을

입증한 표적치료제이나, 전체 생존분석에서 초기에 gefitinib이 보다 우수한 결과를 나타내는 것을 언급하며 신청품이 기존 1,2세대 TKI 치료제와 부작용 및 독성 측면에서 열등할 수 있는 등 약제 선택에 주의가 필요함을 언급함

○ 비용 효과성 평가

- 신청품의 허가사항, 급여기준(안), 교과서, 임상진료지침 및 학회의견 등을 고려하여 신청품의 대체약제로 gefitinib, erlotinib, afatinib을 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제 대비 임상적 유용성이 유사한 것으로 검토되어 투약비용 비교 대상에 해당함.
- 신청품의 1일 소요비용은 [] 원으로 대체약제의 가중 투약비용인 [] 원¹⁴⁾ 보다 저가로 비용효과적임.
 - 신청품의 약가협상생략기준금액¹⁵⁾은 [] 원/45mg/정, [] 원/30mg/정, [] 원/15mg/정임.

○ 재정 영향 검토

1) 신청 약가 기준

- 제약사 제출 예상 사용량¹⁶⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁷⁾은 1차년도에 약 [] 원, 3차년도에 약 [] 원이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정소요금액¹⁸⁾은 1차년도에 약 [] 원, 3차년도에 약 [] 원 감소할 것으로 예상됨

2) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격 기준

- 제약사 제출 예상 사용량¹⁹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁰⁾은 1차년도에 약 [] 원, 3차년도에 약 [] 원이 되고, 대체약제의 대체로 인한 재정증분은 없음

○ 제외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 일본 등 7개 약가집에 수재되어 있음.

References

- 1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11e. 2019.
- 2) Goldman-Cecil Medicine, 26th ed, 2020
- 3) NCCN, Non-Small cell Lung cancer, v.3.2020
- 4) ESMO guideline 2019
- 5) osimertinib은 preferred recommended 하고 있음(NCCN guideline ver3.2020, Non-Small Cell Lung Cancer)
- 6) Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18(11):1454-1466.
- 7) 뇌전이 및 연수막 전이 환자는 제외되었음
- 8) Wu YL et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Nov;18(11):1454-1466.
- 9) Mok TS et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. J Clin Oncol. 2018 Aug 1;36(22):2244-2250.
- 10) 후속 치료에 따른 신청품군과 gefitinib군의 중앙 생존기간(media Overall Survival)

subsequent treatment	dacomitinib (n=227)	gefitinib (n=225)
Chemotherapy	29.5 (25.1-37.7)	24.6 (21.3-29.1)
3 rd generation EGFR TKI	36.7 (30.1-NR)	NR (NR-NR)
기타 EGFR TKI	34.7 (15.6-NR)	32.1 (20.5-NR)

- 11) Corral J et al. Effects of dose modifications on the safety and efficacy of dacomitinib for EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. Future Oncol. 2019 Aug;15(24):2795-2805
- 12) 용량 조절에 따른 mPFS, mOS 비교

	dacomitinib(n=227)		
	45mg 지속 유지군 (n=77)	45→30mg 용량 조절군 (n=87)	45→30→15mg 용량 조절군 (n=63)
median PFS (95% CI)	9.1mo (5.6-12.8)	12.9mo (10.8-16.7)	31.2mo (16.5-35.1)
median OS (95% CI)	22.0mo (15.6-26.4)	32.6 (28.8-37.7)	NR (34.7-NR)

- 13) 대한폐암학회(), 대한중양내과학회(), 대한항암요법연구회()
- 14)
- 15)
- 16) 제약사 제출 예상 사용량 (1차년도: 정, 2차년도: 정, 3차년도: 정)
- 17) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가
- 18) 재정 증감액 = (신청약가 - 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액) × 제약사 제시 예상 사용량
- 19) 제약사 제출 예상 사용량 (1차년도: 정, 2차년도: 정, 3차년도: 정)
- 20) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 대체약제의 가중평균가로 환산된 가격