

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

asciminib hydrochloride 21.62mg, 43.24mg

(셈블릭스정20,40밀리그램(에시미닙 염산염), 한국노바티스(주))

제형, 성분·함량:

- 1정 중 asciminib hydrochloride 21.62mg, 43.24mg (as asciminib 20mg, 40mg)

효능·효과

- 이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료

약제급여평가위원회 심의일

2023년 제4차 약제급여평가위원회: 2023년 4월 6일

- 암질환심의위원회: 2022년 12월 14일¹⁾, 2023년 3월 22일

※ 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 “이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 대체약제와 효과가 유사하고, 소요비용이 동일하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액 이하로 상한금액 협상절차를 생략 가능함.

- 단, 대체약제와의 교차투여로 인한 재정증가 가능성에 대한 고려가 필요함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 ponatinib 이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료”에 허가된 약제로, ABL1 미리스토일이라는 포켓을 표적하여, BCR-ABL의 활성화를 억제(STAMP inhibitor²⁾)하는 작용기전을 가지고 있는 4세대 티로신 키나아제 억제제임.³⁾
- 신청품은 교과서⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾ 및 임상진료지침⁸⁾에서 “이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제로 치료받은 성인 만성기 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML)환자의 치료”에 사용하도록 추천되고 있으며, 기존의 TKI 제제들과 다르게 non-ATP 방식의 ABL 미리스토일 부위에 결합하여 BCR-ABL1을 차단하는 새로운 기전의 TKI로 소개되고 있음.
- [ASCEMBL]⁹⁾ 이전에 최소 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기(chronic phase) 만성 골수성 백혈병 환자(n=233)를 대상으로 bosutinib군(n=76) 대비 asciminib군(n=157)의 효능 및 안전성을 평가한 24주, 공개, 다기관, 2:1 무작위배정, 활성약 대조 3상 임상시험 결과,
 - [유효성] 1차 평가지표인 24주차 주요 분자학적 반응률(BCR-ABL1 \leq 0.1%, Major Molecular Response, MMR) 결과 신청품군 25.5%, 대조군 13.2%으로 MCyR¹⁰⁾ status 보정 후 두 군간 MMR 차이는 12.2%로 통계적으로 유의한 차이를 보임(95% CI, 2.19-22.30; P= 0.029).
 - [안전성] 치료관련 부작용 중 Grade 3 이상의 부작용 발생률은 신청품군 50.6%, 대조군 60.5%이었음. 치료 중단으로 이어진 부작용 발생률은 신청품군 5.8%, 대조군 21.1%로 나타났으며, 치료 중단으로 이어진 가장 흔한 부작용은 신청품군에서는 혈소판감소증(3.2%)으로 나타남.

- [longer-term follow-up of ASCSEMBL]¹¹⁾ 3상 ASCSEMBL 임상시험의 중앙 추적 기간 2.3년의 추적 조사 결과
 - [유효성] 96주차 주요 분자학적 반응률(MMR) 결과 신청품군 37.6%, 대조군 15.8%으로 MCyR status 보정 후 두 군간 MMR 차이는 21.7%로 통계적으로 유의한 차이를 보임(95% CI, 10.53-32.95; P=0.001).
 - [안전성] Grade 3 이상의 부작용 발생률은 신청품군 56.4%, 대조군 68.4%로 나타났으며, 신청품군의 가장 흔한 부작용으로는 혈소판감소증(22.4%)과 호중구감소증(18.6%)로 나타남.
- [asciminib vs other TKIs 간접비교 논문]¹²⁾ 이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML)환자를 대상으로 3차 이상에서 asciminib과 다른 티로신 키나아제 억제제의 효과 및 안전성을 간접 비교한 결과,
 - [유효성] 주요 분자학적 반응률(MMR)의 경우, 신청품군은 ponatinib군 대비 6개월과 12개월 시점에서 통계적으로 유의한 차이를 보임(6개월: RR(Relative Risk) 1.55; 95% CI, 1.02-2.36, 12개월: RR 1.48; 95% CI, 1.03-2.14).
 - [유효성] 완전 세포학적 반응률(CCyR)의 경우, 신청품군은 ponatinib군 대비 유의한 차이가 없었음(6개월: RR 1.11; 95% CI, 0.81-1.52, 12개월: RR 0.97; 95% CI, 0.73-1.28).
 - [유효성] 신청품군은 nilotinib/dasatinib군 대비 6개월과 12개월 시점의 CCyR에서 유의한 차이를 보임(6개월: RR 3.57; 95% CI, 1.42-8.98, 12개월: RR 2.03; 95% CI, 1.12-3.67).
- 관련 학회¹³⁾에서는 만성 골수성 백혈병에서 2차 약제를 사용한 환자의 약 50%가 MMR 도달에 실패하며, 신청품은 ponatinib과 비교 시 MMR 도달 및 장기적 효과에 있어 임상적 효과가 기대되며, 안전성 측면에서 동맥폐색증과 같은 중대한 부작용이 적어 기존의 TKIs 제제를 사용한 환자에게 새로운 치료대안이 될 수 있다는 의견과 신청품과 ponatinib은 작용기전 상의 차이가 있어 교차투여가 가능하다는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 교과서, 학회의견 및 급여기준(안)을 고려하여 ponatinib을 대체약제로 선정함.
- 신청품은 “이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료”에 허가 받은 약제로, NCCN 가이드라인에서 신청품과 대체약제인 ponatinib을 동일한 수준으로 권고하고 있고, 신청품은 여러 평가변수에서 대체약제 대비 효과의 개선 여부가 불분명하므로 투약비용 비교 대상에 해당함.
- 현재 고시된 약가를 기준으로 산출된 대체약제 가중평균가로 환산한 신청품의 단위비용은 다음과 같음.
 - 대체약제 가중평균가로 환산한 신청품의 단위비용: ■■■(원)/40mg, ■■■(원)/20mg
 - 신청품의 약가협상생략기준금액: ■■■(원)/40mg, ■■■(원)/20mg

○ 재정 영향¹⁴⁾

- 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상 사용량¹⁵⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁶⁾은 1차년도 약 ■■■원, 3차년도 약 ■■■원이고, 만성기의 Ph+ CML에서 3차 약제로 사용 시, ponatinib의 대체로 인한 재정증분은 없으나, 신청품과 대체약제 간 교차투여가 가능하므로 교차투여로 인한 재정증가 가능성에 대한 고려가 필요함.

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 미국, 일본, 영국, 독일, 스위스 약가집에 수재되어 있음.

Reference

- 1) 최초 결정신청일 '22.7.27.로 '22.12.14 암질환심의위원회에서 교차투여에 대한 추가 재정영향 및 제약사의 재정절감 방안이 필요한 것으로 논의되었고, 제약사에서 취하 후 '23.1.12 재결정신청함.
- 2) Specifically Targeting the Abelson kinase Myristoyl Pocket Inhibitor
- 3) Hughes TP et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure, *New England Journal of Medicine*;2019;381,24: 2315-2326
- 4) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13e. 2017
- 5) Harrison's Principles of Internal Medicine. 21e. 2022
- 6) The MD Anderson Manual of Medical Oncology. 4e 2022
- 7) Williams Hematology. 10e 2021
- 8) NCCN Chronic Myeloid Leukemia. Version 1, 2023
- 9) Réa D et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021;138,21: 2031-2041.
- 10) Major Cytogenetic Response
- 11) Hochhaus, Andreas et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCSEMBL. *Leukemia* vol.37,3. 2023; 617-626.
- 12) Atallah, Ehab et al. Matching-adjusted indirect comparison of asciminib versus other treatments in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2023
- 13) 대한혈액학회()
- 14) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 15) 제약사 제출 예상 사용량

| | 2023년 | 2024년 | 2025년 |
|----------------|-------|-------|-------|
| asciminib 20mg | 정 | 정 | 정 |
| asciminib 40mg | 정 | 정 | 정 |

- 16) 절대제정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가