

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

brigatinib 30mg, 90mg, 180mg

(알룬브릭정30,90,180밀리그램, 한국다케다제약(주))

제형, 성분·함량:

- 1정 중 brigatinib 30mg, 90mg, 180mg

효능 효과:

- 이전에 크리조티닙으로 치료받은 적이 있는 ALK 양성 진행성 또는 전이성 비소세포폐암. 이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

약제급여평가위원회 심의일

2019년 제2차 약제급여평가위원회: 2019년 2월 21일

- 암질환심의회 심의일: 2019년 1월 30일

※ 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 크리조티닙으로 치료받은 적이 있는 ALK 양성 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 대체약제와 효과가 유사하고 소요비용이 대체약제보다 저렴하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액()이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “이전에 크리조티닙으로 치료받은 적이 있는 ALK 양성 진행성 또는 전이성 비소세포성폐암”에 허가 받은 약제로, ALK 양성 비소세포성폐암에 alectinib, ceritinib 등이 급여되고 있으므로 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 ALK를 억제하는 표적치료제로, “이전에 크리조티닙으로 치료받은 적이 있는 ALK 양성 진행성 또는 전이성 비소세포성폐암 환자의 치료”에 허가받은 경구 항암제임.
- 신청품은 교과서¹⁾²⁾에서 ALK 양성 비소세포성폐암에 사용할 수 있는 ALK 저해제 중 하나로 소개되고 있으며³⁾⁴⁾, 가이드라인에서 crizotinib 투여 후 질병이 진행한 환자에게 alectinib, ceritinib과 동일한 권고수준으로 권고되고 있음⁵⁾. 국내 미허가 범위이나, ALK 양성 비소세포성폐암의 1차 치료제로 권고되기도 함⁶⁾.
- Crizotinib 투여 후 질병이 진행한 국소진행성 또는 전이성 ALK 양성 비소세포성폐암 환자(n=222)를 대상으로 신청품 1일 1회 90mg군(n=112)과 180mg군(n=110)으로⁷⁾ 무작위 배정하여 시행한 단일 약제 용량별 무작위배정, 공개, 2상, 다국가 임상시험 결과⁸⁾⁹⁾,
 - 1차평가지표인 객관적 반응률(Objective Response Rate, ORR)은 90mg군 45% (50/112), 180mg군 54%(59/110)로 나타남(97.5% CI 각각 34%-56%, 43%-65%)¹⁰⁾.
 - ✓ 완전 관해반응(Complete Response, CR), 부분 관해반응(Partial Response, PR)은 90mg군에서 CR 1%(1/112), PR 44%(49/112) 나타났으며, 180mg군에서 CR 4%(4/110), PR 50%(55/110) 나타남. 질병 조절률(Disease Control Rate, CR+PR+SD(Stable Disease))은 90mg군 82%(92/112), 180mg군 86%(95/112)로 나타남.
 - 무진행 생존기간(Progression Free Survival, PFS)은 90mg군 9.2개월, 180mg군 12.9개월로 나타남(95% CI 각각 7.4-15.6, 11.1-NR(Not Reached)).
 - 전체 생존기간(Overall Survival, OS)는 중간값에 도달하지 못하였으며, 1년 생존확률은 90mg군 71%, 180mg군 80%로 나타남.
 - ✓ 문헌 출간 이후 발표된 연장 관찰 결과¹¹⁾, OS는 90mg군 29.5개월, 180mg군 34.1개월로 나타남(95% CI 각각 18.2-NR, 27.7-NR).
 - 반응기간 중간값(median Duration of Response, mDoR)은 90mg군 13.8개월, 180mg군 11.1개월로 나타남(95% CI 각각 5.6-13.8, 9.2-13.8).

- 독립적 검토 위원회(Independent Review Committee, IRC)가 분석한 측정 가능한 뇌전이 환자의($\geq 10\text{mm}$) 두개 내 반응률(intracranial Response Rate)은 90mg군 42%(11/26), 180mg군 67%(12/18)로 나타남(95% CI 각각 23-63, 41-87).
- 관련 학회에¹²⁾ 따르면 신청품은 기존 치료제에 상응하는 충분한 효과와 유사한 안전성을 보인 ALK 저해제로, crizotinib 치료 이후 2차 ALK 치료 약제 선택시 고려할 수 있는 약제라는 의견을 제시함. 신청품은 타 ALK 저해제와 비교시, 산술적으로 가장 긴 PFS, OS등을 나타내었으며 두개내(intracranial) 반응률, 두개내 PFS가 우수함. Crizotinib 실패 환자들이 뇌전이를 동반하는 경우가 많은 것을 고려할 때, 신청품 급여시 ALK 억제제의 선택권이 높아질 수 있음을 언급함.

○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항, 교과서, 임상진료지침 등을 참고하여, 신청품의 대체약제로 alectinib 과 ceritinib을 선정함.
- 신청품은 대체약제와 비교시¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾ 효과가 유사하고, 신청품의 1일 소요비용은 [] 원으로, 대체약제 1일 가중 소요비용인 [] 원¹⁸⁾ 대비 저가로 비용 효과적임.
 - 대체약제 가중평균가를 반영한 신청품의 단위비용은 [] 원/180mg/정, [] 원/90mg/정, [] 원/30mg/정임.
 - 신청품의 약가협상생략기준금액¹⁹⁾은 [] 원/180mg/정, [] 원/90mg/정, [] 원/30mg/정임.

○ 재정 영향²⁰⁾

- 제약사 제출 예상사용량²¹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²²⁾은 1차년도에 약 [] 원, 3차년도에 약 [] 원이 되고, alectinib, ceritinib의 대체로 재정소요 금액은 1차년도에 약 [] 원, 3차년도에 약 [] 원이 감소될 것으로 예상됨²³⁾.

※ 신청품의 대상 환자수, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가중 2개국(미국, 영국)의 약가집에 수재되어 있음.

References

- 1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th(2015)
- 2) ASLC Thoracic Oncology, 2nd(2018)
- 3) Current Medical Diagnosis & Treatment, 58th(2019)
- 4) The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 3rd(2016)
- 5) NCCN Guideline, version 3. 2019. non-small cell lung cancer
- 6) Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv192 - iv237, 2018
- 7) 180mg 투약군은 1주일간 90mg 투약 후 180mg으로 증량하였음.
- 8) Kim et al, Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase - Positive Non - Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial, Journal of clinical oncology 2017;35:2490-8
- 9) Primary endpoint가 연구자 분석으로 지정되어, 분석자 언급이 없는 본문의 결과는 연구자 분석 결과(investigator assessed)로 기재함.
- 10) 독립적 검토 위원회(Independent Review Committee, IRC)의 ORR 분석 결과는 90mg군 48%(54/112, 95% CI 39%-58%), 180mg군 53%(58/110, 95% CI 43%-62%)
- 11) Poster session, Huber et al, Brigatinib in Crizotinib Refractory ALK+ NSCLC: Efficacy updates and Exploratory Analysis of CNS ORR and Overall ORR by Baseline Brain Lesion Status, 54th Annual meeting of Society of Clinical Oncology(ASCO) 2018
- 12) 대한항암요법연구회(), 대한중양내과학회() 대한 폐암학회(), 대한암학회()
- 13) Reckamp et al, Comparative efficacy of brigatinib versus ceritinib and alectinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer, Curr Med Res Opin. 2018 Oct 5:1-8
- 14) Crino et al, Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non - Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2, J Clin Oncol 34:2866-2873.
- 15) Shaw et al, Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial, Lancet Oncol 2017; 18: 874 - 86
- 16) Yang et al, Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer, J Thorac Oncol. 2017;12:S1170 - S1171.
- 17) Novello et al, Alectinib versus chemotherapy in crizotinibpretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III, ALUR study, Annals of Oncology 29: 1409 - 1416, 2018
- 18)
- 19)
- 20) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

21) 제약사 제출 예상 사용량

	2019	2020	2021
점유율 고려한 대상환자수	■	■	■
180mg	■	■	■
90mg	■	■	■
30mg	■	■	■

22) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 용량별 약가

23) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.

재정증감액 = (신청약가-대체약제의 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량