

아킨지오캡슐(씨제이헬스케어(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	Netupitant 300mg / Palonosetron hydrochloride 0.5mg
제형 및 성상	모서리가 있는 편평한 원형의 유백색 정제 3개와 맑은 노란색의 내용물을 함유한 원형 또는 타원형의 불투명한 밝은 베이지색의 연질캡슐 1개가 들어있는 상부 카라멜색, 하부 흰색의 경질캡슐
효능·효과	<p>성인</p> <ol style="list-style-type: none"> 심한 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형 구역 및 구토의 예방 중등도 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형의 구역 및 구토의 예방
용법·용량	<p>성인</p> <p>화학요법 시작 약 1시간 전에 이 약 1캡슐을 투여한다.</p> <p>이 약과 덱사메타손을 병용투여하는 경우 경구용 덱사메타손의 용량을 약 50%로 감량할 것을 권장한다</p>
의약품 분류	235(최토제, 진토제)
품목허가일	2018년 6월 28일

(1) 대상 질환의 특성

- 항암치료에 의한 오심, 구토 (chemotherapy-induced nausea, vomiting: CINV)는 항암치료를 받는 환자에게 삶의 질 저하를 일으키는 주요 부작용임.¹⁾, 발생 시간에 따라 24시간 이내에 발생하는 급성 오심/구토, 24시간-120시간에 발생하는 지연성 오심/구토, 암치료 전에 미리 발생하는 예기성 오심/구토로 나뉨.
- CINV의 정도는 해당 약제의 종류, 환자의 특성, 항구토치료에 따라 결정이 됨. 여성²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾, 젊은 연령⁷⁾⁸⁾, 이전 항암치료기간 동안의 구토⁹⁾ 등이 위험 인자임.¹⁰⁾
- 항암제들의 구토 유발 가능성 정도에 따라서 고위험군(90% 이상, highly emetogenic chemotherapy, 이하 HEC), 중등도 위험군(30-90%, Moderately emetogenic chemotherapy, 이하 MEC), 저위험군(10-30%), 최소위험군(10% 미만)으로 나뉨.¹¹⁾

-
- 1) Griffin AM, Butow PN, Coates AS, et al. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *AnnOncol* 1996;7:189-195.
 - 2) Hesketh PJ, Plagge P, Bryson JC. Single-dose ondansetron for prevention of acute cisplatin-induced emesis: analysis of efficacy and prognostic factors. In: Bianchi AL, Grelot L, Miller AD, et al. eds. *Mechanisms and Control of Emesis*. London: John Libbey; 1992:25.
 - 3) du Bois A, Meerpohl HG, Vach W, et al. Course, patterns, and risk-factors for chemotherapy-induced emesis in cisplatin-pretreated patients: a study with ondansetron. *Eur J Cancer* 1992;28:450-457
 - 4) Osoba D, Zee B, Pater J, et al. Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:116-123.
 - 5) Hesketh P, Navari R, Grote T, et al. Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2242-2249.
 - 6) Pollera CF, Giannarelli D. Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis. *Cancer* 1989;64:1117-1122.
 - 7) Hesketh PJ, Plagge P, Bryson JC. Single-dose ondansetron for prevention of acute cisplatin-induced emesis: analysis of efficacy and prognostic factors. In: Bianchi AL, Grelot L, Miller AD, et al. eds. *Mechanisms and Control of Emesis*. London: John Libbey; 1992:25.
 - 8) Pollera CF, Giannarelli D. Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis. *Cancer* 1989;64:1117-1122.
 - 9) De Witt R, Herrstedt J, Rapoport B, et al. Addition of the oral NK₁ antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21:4105-4111.
 - 10) DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Tenth Edition > Chapter 135: Nausea and Vomiting>Defining the Risk of Nausea and Vomiting
 - 11) *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2018 > Chapter 39: Cancer, 2. Chemotherapy-Induced Nausea & Vomiting

(2) 약제 특성

- 신청품은 substance P/neurokinin-1 receptor antagonist(NK1 RA)인 netupitant와 serotonin receptor antagonist(5-HT₃ RA)인 palonosetron의 복합제로 두 약물 병용 시 상승(synergic) 효과가 있음.¹²⁾¹³⁾
 - Netupitant는 지연기(24-120h)구토를 일으키는 substance-P로 인한 NK1 수용체의 활성을 선택적, 경쟁적으로 억제함. 반감기는 90시간으로, 동일 계열 약제인 aprepitant의 반감기인 9-13시간에 비해 길어짐.¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾
 - Palonosetron은 1세대 5-HT₃ RA와 달리 allosteric binding, internalization, cross-talk pathway 저해의 추가적인 작용 기전을 통해 기존 약물 대비 강력한 효과를 보이는 2세대 약제임¹⁹⁾.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서 및 임상진료지침에서 dexamethasone과의 병용요법으로 <성인의 심한 구토 유발성 항암 화학요법제의 구역 및 구토의 예방> 및 <성인의 중등도 구토 유발성 항암 화학요법제의 구역 및 구토의 예방> 약제로 권고 되고 있음²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾.

-
- 12) Thomas AG et al. Netupitant and palonosetron trigger NK₁ receptor internalization in NG 108-15 cells. *Exp Brain Res.* 2014;232(8):2637-2644
 - 13) Rojas C et al, Review Molecular mechanisms of 5-HT₃ and NK₁ receptor antagonists in prevention of emesis. *Eur J Pharmacol.* 2014 Jan 5; 722(0):26-37.
 - 14) Curran MP, Robinson DM, Review Aprepitant: a review of its use in the prevention of nausea and vomiting, *Drugs.* 2009; 69(13):1853-78.
 - 15) Rizzi A et al, In vitro and in vivo pharmacological characterization of the novel NK₁ receptor selective antagonist Netupitant. *Peptides.* 2012 Sep; 37(1):86-97.
 - 16) Rossi G, Tilkola SO, Rudengren C, et al. A positron emission tomography study to assess the degree of neurokinin-1 receptor occupancy in the human brain after single doses of netupitant to healthy male subjects, *J Clin Oncol.* 2012;30(Suppl):9054.
 - 17) Spinelli T, Calcagnoli S, Giuliano C. Netupitant PET Imaging and ADME Studies in Humans. *J Clin Pharm.* 2014;54:97-108.
 - 18) National Cancer Institute Drug Dictionary. [Accessed October 15, 2014]. Available from: <http://www.cancer.gov/drugdictionary>.
 - 19) Rojas C et al, Pharmacological mechanisms of 5-HT₃ and tachykinin NK₁ receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol.* 2012 Jun 5;684(1-3):1-7.
 - 20) DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 10e. 2015. Chapter 135: Nausea and Vomiting
 - 21) *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 10e. Chapter 35: Nausea and Vomiting
 - 22) *Current Medical Diagnosis & Treatment* 2018. Chapter 39: Cancer
 - 23) *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Antiemetics*, Version 3. 2018
 - 24) 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy- induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients
 - 25) Antiemetics : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 35:3240-3261

(4) 임상시험 결과

○ [NETU-10-29]²⁶⁾ 18세 이상의 악성 종양으로 진단받은, 연속적인 항암제(HEC 또는 MEC)²⁷⁾ 투여가 계획된 초치료 환자를 대상(n=413)²⁸⁾으로 신청품+dexamethasone 요법(이하 NEPA 요법) 및 aprepitant+palonosetron(oral)+dexamethasone 요법(이하 APD 요법)²⁹⁾ 3:1 무작위배정, 이중 맹검, 다기관 3상 임상시험³⁰⁾ 결과, 1차 평가지표인 전체 주기동안(cycle1-cycle6) 치료 후 발생한 이상반응³¹⁾ (treatment-emergent adverse event; TEAE)이 나타난 비율은 NEPA 요법 86.0%, APD 요법 91.3%임. 가장 흔히 발생한 중증의 TEAE은 호중구감소증(NEPA군 11.7%, APD군 10.6%) 및 백혈구감소증(NEPA군 4.5%, APD군 4.8%)임.

- 제약사는 HEC, MEC 환자군에 대해 후향적 분석 자료를 제출함.

- HEC 환자군(n=100)에 대한 분석 결과, 2차 평가지표인 완전반응률³²⁾ (Complete response, CR)은 cycle 1에서 전체기³³⁾ 동안 NEPA 요법 83.8%, APD 요법 57.7%, 급성기³⁴⁾ 동안 NEPA 요법 91.9%, APD 요법 96.2%, 지연기³⁵⁾ 동안 NEPA 요법 87.8%, APD 요법 57.7% 임. 완전 반응을 차는 전체기 동안 26.10%(95% CI : 6.6%, 46.0%, p<0.001), 급성기에서 -4.30%(95% CI : -13.3%, 11.4%,

26) NETU-10-29 : Gralla RJ et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy *Annals of Oncology*. 2014;25:1333-1339

27) HEC: cisplatin, mechlorethamine, streptozocin, cyclophosphamide≥1500 mg/m², carmustine, dacarbazine;
MEC: oxaliplatin, carboplatin, epirubicin, idarubicin, ifosfamide, irinotecan, daunorubicin, doxorubicin, cyclophosphamide (<1500 mg/m²), cytarabine (>1 g/m²), azacitidine, alemtuzumab, bendamustine or clofarabine.

28) (단위 : 명)

	시험군	대조군
HEC	75	25
MEC	225	75
HEC+MEC	300	100

29) 시험군 - Day 1 : Oral NEPA + DEX 12mg, Day 2-4 : Oral DEX 8mg

대조군 - Day 1 : Oral APR 125mg + PALO 0.50mg + DEX 12mg, DAY 2-3 : Oral APR 80mg + DEX 8mg, DAY 4 : Oral DEX 8mg

30) Gralla RJ et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy *Annals of Oncology*. 2014;25:1333-1339

31) TEAE : any AE reported after first study drug intake

32) 완전 반응 : 해당 기간에서 구토와 구제약물이 모두 없었던 경우

33) 전체기 : 항암화학요법 시작부터 0-120시간

34) 급성기 : 항암화학요법 시작부터 0-24시간

35) 지연기 : 항암화학요법 시작부터 24-120시간

p=0.015), 지연기에서 30.10%(95% CI : 10.9%, 49.7%, p<0.001)로 문헌고찰³⁶⁾³⁷⁾을 통해 후향적으로 설정한 비열등성 인정한계 -15%보다 신뢰구간 하한이 크므로 비열등성이 입증됨.

- MEC 환자군(n=312)에 대해 2차 평가지표인 완전반응률³⁸⁾(Complete response, CR)은 cycle 1에서 전체기³⁹⁾ 동안 NEPA 요법 79.6%(187/235), APD 요법 81.8%(63/77), 급성기⁴⁰⁾ 동안 NEPA 요법 93.2%(219/235), APD 요법 93.5%(72/77), 지연기⁴¹⁾ 동안 NEPA 요법 81.7%(192/235), APD 요법 84.4%(65/77)임. 신청품 포함 요법과 APD 요법은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않음.

○ [NETU-07-07]⁴²⁾ 18세 이상의 고형 종양으로 진단받은, cisplatin($\geq 50\text{mg}/\text{m}^2$ 단독 또는 다른 화학요법 병용) 기반의 항암화학요법 첫 번째 주기를 투여받기로 되어있는 초치료 환자를 대상(n=694)⁴³⁾으로 무작위배정, 이중 맹검, 다기관, palonosetron + dexamethasone(이하 PD 요법)⁴⁴⁾ 및 exploratory arm으로 aprepitant+ondansetron+dexamethasone 요법(이하 AOD 요법)⁴⁵⁾ 대조 2상 임상시험 결과, 1차 평가 지표인 전체기 완전 반응률은 신청품+dexamethasone 요법(이하 NEPA 요법⁴⁶⁾) 89.6%, PD요법 76.5%, AOD 요법 86.6%임. 반응을 차이는 PD요법 대

36) Karthaus, et al., Efficacy and safety of oral palonosetron compared with IV palonosetron administered with dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients with solid tumors receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy (HEC). Support Care Cancer (2015) 23:2917-2923

37) Boccia, R. V. et al., "Efficacy and tolerability of transdermal granisetron for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately and highly emetogenic multi-day chemotherapy: a randomized, double-blind, phase III study." Supportive Care in Cancer. 2011;19(10): 1609-1617.

38) 완전 반응 : 해당 기간에서 구토와 구제약물이 모두 없었던 경우

39) 전체 기간 : 항암화학요법 시작부터 0-120시간

40) 급성기 : 항암화학요법 시작부터 0-24시간

41) 지연기 : 항암화학요법 시작부터 24-120시간

42) Hesketh PJ et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. Annals of Oncology. 2014;25:1340-1346

43) PALO (N=136), NEPA₁₀₀ (N=135), NEPA₂₀₀ (N=142), NEPA₃₀₀ (N=143), APR+ OND (N=138)

44) 시험군 - NEPA₁₀₀ Day 1 : Oral NETU 100mg + Oral PALO 0.50mg + Oral DEX 12mg
Day 2-4 : Oral DEX 4mg BID
- NEPA₂₀₀ Day 1 : Oral NETU 200mg + Oral PALO 0.50mg + Oral DEX 12mg
Day 2-4 : Oral DEX 4mg BID
- NEPA₃₀₀ Day 1 : Oral NETU 300mg + Oral PALO 0.50mg + Oral DEX 12mg
Day 2-4 : Oral DEX 4mg BID

대조군 - Day 1 : Oral PALO 0.5mg + Oral DEX 20mg
Day 2-4 : Oral DEX 8mg BID

45) Day 1 : Oral APR 125mg + IV OND 32mg + Oral DEX 12mg
Day 2-3 : Oral APR 80mg in morning + Oral DEX 4mg BID
Day 4 : Oral DEX 4mg BID

46) NEPA₃₀₀ Day 1 : Oral NETU 300mg + Oral PALO 0.50mg + Oral DEX 12mg
Day 2-4 : Oral DEX 4mg BID

비 NEPA 요법이 13.2%(95% CI : 4.4, 21.9, p=0.004)로 NEPA요법의 완전반응율이 통계적으로 유의하게 높음. NEPA 요법은 AOD 요법 대비 완전반응율 차이가 3.1%(95% CI : -4.7, 10.8, p=0.451)로 통계적으로 유의한 차이가 없음.

- [NETU-12-07]⁴⁷⁾ 18세 이상의 고형 종양으로 진단받은, cisplatin($\geq 50\text{mg}/\text{m}^2$ 단독 또는 다른 화학요법 병용) 기반의 항암화학요법 첫 번째 주기를 투여받기로 되어있는 초치료 환자를 대상(n=834)⁴⁸⁾으로 무작위배정, 이중 맹검/이중 위약, 다기관, 다국가, aprepitant+granisetron+dexamethasone 요법(이하 AGD 요법)⁴⁹⁾ 대조 3상 임상 시험 결과, 1차 평가 지표인 전체기 동안 완전 반응률은 신청품 포함요법(NEPA+DEX) 73.8%, 대조군 AGD 요법 72.4%로 반응을 차는 1.5%(95% CI : -4.5%, 7.5%)로 비열등성 한계인 -10%보다 신뢰구간의 하한(-4.5%)이 더 크므로 비열등성이 입증됨.
- [NETU-08-18]⁵⁰⁾ 18세 이상의 고형 종양으로 진단받은, AC(anthracycline+cyclophosphamide)요법⁵¹⁾의 초치료 계획 중인 환자를 대상(n=1455)⁵²⁾으로 무작위배정, 사중 맹검, 다기관, 다국가, 평행군, 층화, palonosetron+dexamethasone 요법(이하 PD 요법)⁵³⁾ 대조 3상 우월성 시험 결과, 1차 평가 지표인 cycle 1에서의 지연기⁵⁴⁾ 완전 반응률은 신청품 포함요법(NEPA+DEX) 76.9%, PD 요법 69.5%로 반응을 차는 7.4%(95% CI : 2.9%, 11.9%, p=0.001)로 신청품의 우월성이 통계적으로 유의하게 입증됨.

47) Zhang L et al. A Randomized Phase 3 Study Evaluating the Efficacy of Single-dose NEPA, a Fixed Antiemetic Combination of Netupitant and Palonosetron, Versus an Aprepitant Regimen for Prevention of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting (CINV) in Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC). *Ann Oncol.* 2017

48) NEPA (N=417), APR+GRAN (N=417)

49) 시험군 - Day 1 : NEPA + DEX 12mg
Day 2-4 : DEX 8mg

대조군 - Day 1 : Oral APR 125mg + IV GRAN 3mg + Oral DEX 12mg
Day 2-3 : Oral APR 80mg in morning + Oral DEX 4mg BID
Day 4 : Oral DEX 4mg BID

50) Aapro M et al, A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Annals of Oncology* 2014;25:1328-1333

51) cyclophosphamide i.v. (500-1500 mg/m²) and doxorubicin i.v. (≥ 40 mg/m²) or cyclophosphamide i.v. (500-1500 mg/m²) and epirubicin i.v. (≥ 60 mg/m²).

52) NEPA (n=726), palonosetron (n=729)

53) 시험군 - Day 1 : Oral NEPA + DEX 12mg

대조군 - Day 1 : Oral PALO 0.5mg + DEX 20mg

54) 지연기 : 항암화학요법 시작부터 24-120시간

(5) 학회의견

- 관련 학회⁵⁵⁾에 따르면 신청품은 최초로 개발된 항구토 요법 복합제로 가이드라인에서 높은 권고 수준으로 권장되고 있음. 또한, 항암화학요법 시행 전 1회 투약으로 기존의 복잡한 예방 요법을 단순화함으로써 항구토 가이드라인 준수율 및 환자의 복약 순응도를 향상시켜 적극적인 치료가 가능하도록 하는 장점이 있다는 의견이 제시됨.

(6) 진료상 필수 여부: 해당 없음

(7) 급여기준 검토결과

- 암질환심의위원회 소위원회(일자: 2017년 11월 29일)

항구토제 투여기준

1. intravenous chemotherapy

Emetogenic potential	Anti-emetics				
	고위험군 (90% 이상)	I	Day 1 (netupitant 300mg/palonosetron 0.5mg) 경구제 + corticosteroid	Day 2 corticosteroid id	Day 3 corticosteroid id
중등도위험군 (30-90%)	IV	Day 1 (netupitant 300mg/palonosetron 0.5mg) 경구제 ^{주4} + corticosteroid	Day 2 corticosteroid	Day 3 corticosteroid	

주4. 중등도위험군(moderate emetic risk level)에서는 ‘serotonin(5-HT3) receptor antagonist 제제’(III요법) 투여를 원칙으로 함. 단, ‘serotonin(5-HT3) receptor antagonist 제제’를 투여했음에도 불구하고 환자의 오심·구토가 grade 3 이상이면, 항암요법 다음 주기부터 ‘neurokinin 1(NK1) receptor antagonist 포함 요법’(IV요법)을 실시할 수 있음

- 중등도위험군(moderate emetic risk level)에서 IV요법 사용 시 ‘serotonin (5-HT3) receptor antagonist 경구제’의 급여 인정 용량

약제	경구제
ondansetron	16mg
granisetron	1mg
ramosetron	0.1mg

55) 대한중양내과학회 (), 대한항암요법연구회 (), 대한암학회 ()

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7 국가 중 미국, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국, 프랑스 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

① 심한 구토 유발성 항암 화학요법제(HEC)의 구역 및 구토 예방

- PBAC (2015. 11월) : recommended

- 심한 구토 유발성 항암 화학요법제(HEC) 및 유방암 환자의 anthracycline+cyclophosphamide(AC요법)에 의해 유발되는 구역 및 구토의 예방에 위험분담제를 적용하여 급여 권고됨.
- [Comparative effectiveness] 직접비교임상자료로 cisplatin-based HEC 환자에 대한 aprepitant+ondansetron과의 비교 임상(NETU-07-07)과 HEC, MEC환자를 대상으로 한 aprepitant+oral palonosetron과의 비교 임상(NETU-10-29)자료가 제출됨. NETU-07-07에서 쓰인 ondansetron(IV, 32mg)은 상용량보다 고농도이고, 비열등마진이 설정되지 않은 우월성 디자인 임상시험이라는 한계점이 있으나 임상적 유용성이 인정됨.
- [Economic analysis] 신청품은 aprepitant + 5-HT₃ RA(granisetron, ondansetron, palonosetron, tropisetron)을 대체약제로 하여 투약비용 비교 시, 대체약제의 가중평균가인 \$152.51보다 비용-효과적임.

- CADTH (2018. 6월) : recommended

- HEC의 급성 및 지연형 구역 및 구토의 예방에 급여 권고됨.
- [임상적 유용성] aprepitant+oral palonosetron과의 비교 임상(NETU-10-29), aprepitant/granisetron 대조 비열등성 시험(NETU-12-07), palonosetron 비교임상(NETU-07-07, NETU-08-18) 자료로 효과가 유사함이 입증됨.
- [비용-효과성] aprepitant+5-HT₃ antagonist(ondansetron, granisetron)+dexamethasone를 비교 요법으로 하여 비용-효용 분석 자료를 제출하였고, QALY 증가(0.0002)와 비용 절감(<\$20)으로 비용-효과적임.

- SMC (2015. 12월) : recommended

- cisplatin-based HEC의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형 구역 및 구토의 예방에 위험분담제(Patient Access Scheme)를 적용하여 급여 권고됨.
- [임상적 유용성] NETU-07-07 study를 통해 신청품이 aprepitant+ondansetron과 비교 시 통계적으로 유의한 차이가 없음이 입증되었고, palonosetron 대비 더 높은 반응율을 보인 NETU-10-29 자료가 부수적으로 제출됨. 항암제 투여주기 3일째까지 투약하고, 주사제를 사용하는 현행치료법에 비해 항암제 투여주기 첫날에만 경구복용이 가능한 신청품은 복용 방법이 단순함.
- [비용-효과성] aprepitant+ondansetron을 비교 요법으로 한 비용-최소화 분석(CMA) 자료가 제출되었고, NETU-07-07 study에서 신청품이 aprepitant+ondansetron 요법과 비교하여 통계적으로 유의한 차이가 없음이 입증되어 비용-최소화 분석이 적합함. 신청품은 £69로 비교요법인 aprepitant+ondansetron 요법이 £51 소요된 것에 비해 £18 더 비싸나 PAS가 적용된 가격은 ondansetron 경구제를 항암제 투여주기 1일째 투여하는 상황을 제외한다면 비용-효과적임.

- AWMSG (2015. 3월) : recommended

- cisplatin-based HEC의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형 구역 및 구토의 예방에 위험분담제(Patient Access Scheme)를 적용하여 급여 권고됨.
- [임상적 유용성] NETU-07-07 study는 신청품과 palonosetron을 비교하기 위해 설계된 임상시험으로 aprepitant+ondansetron은 탐색군이라는 한계점이 있으나, 신청품은 aprepitant+ondansetron보다 더 높은 반응율을 보임. 이외에 신청품과 다른 항구토제를 비교한 network meta-analysis(NMA)가 제출되었고, HEC 환자군에 대한 분석 결과 반응율의 동등성이 입증됨.
- [비용-효과성] aprepitant+ondansetron을 비교 요법으로 한 비용-최소화 분석(CMA) 및 비용-효용 분석(CUA) 자료가 제출됨. CMA에서는 aprepitant+ondansetron을 비교대상으로 한 NETU-07-07가 제출되어 수치상으로 동등성을 보였음. CMA의 비용은 약제비와 투약비로 구성되었고 dexamethasone, 모니터링비용, ondansetron 정맥주사 관련 소모품비와 부작용 비용도 제외됨. CMA 분석 결과, 위험분

담제가 적용된 신청품의 비용은 총 소요비용이 £54.08인 aprepitant+ondansetron 보다 더 비용-효과적임. CUA 분석 결과, 신청품이 aprepitant+ondansetron보다 더 비용-효과적이거나, QALY 차이가 작으므로 CMA를 기반으로 비용-효과성을 입증함.

② 중등도 구토 유발성 항암 화학요법제(MEC)의 구역 및 구토 예방

- PBAC (2016. 11월) : recommended

- MEC 환자군의 구역, 구토 예방을 위한 2차 약제 및 carboplatin 또는 oxaliplatin을 투여받는 환자군의 구역, 구토 예방을 위한 1차 약제로 급여 권고됨.
- [Comparative effectiveness] NETU 10-29의 MEC 환자군에 대한 후향적 분석을 통해 신청품의 aprepitant+palonosetron에 대한 비열등성이 입증됨. carboplatin/oxaliplatin 투여군에서는 비교약제와 신청군간 차이의 양측 검정 95% 신뢰구간 하한이 임의로 설정한 비열등성 한계인 -15%보다 높음. non-carboplatin/oxaliplatin군에서는 비열등성 입증이 되지 않았으나 적은 수이므로 인정됨.
- [Economic evaluation] aprepitant+5-HT3 antagonist를 비교 요법으로 하여 비용-최소화 분석을 하였고, 신청품 중 5-HT3 antagonist(palonosetron)가 당시 등재된 5-HT3 antagonist 중 가장 저렴한 제품보다 안전성, 유효성이 개선되었다는 자료가 없으므로 5-HT3 RA의 가격을 제외한 aprepitant의 가격만 고려함.

- CADTH (2018. 6월) : not recommended

- 임상적 유용성이 불분명하여, 급여 권고되지 않음.
- [임상적 유용성] 임상적 유용성이 불분명함. NETU-10-29의 MEC 환자군에 대한 후향적 분석 결과, 신청품은 aprepitant+palonosetron에 비해 급성기와 가속기의 완전반응율에 대하여 통계적으로 유의한 차이가 없음. NETU 10-29 study에서는 MEC 초치료 환자를 대상으로 하였으나, 2제요법(5-HT3 antagonist+dexamethasone)의 실패시 2차적으로 신청품을 사용하도록 허가되어 있음.
- [비용-효과성] 신청품+dexamethasone의 ICUR는 ondansetron+dexamethasone 대비 \$316,082/QALY, granisetron+dexamethasone은 \$221,485/QALY로 신청품의 가격을 45%-65%로 낮추면, ondansetron+dexamethasone과

granisetron+dexamethasone 대비 신청품+dexamethasone의 ICUR는 \$50,000/QALY를 달성할 수 있음.