약제 요양급여의 적정성 평가 결과

aflibercept 0.1g, 0.2g (25mg/mL)

(잘트랩주25mg/mL, ㈜사노피-아벤티스코리아)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1 mL 중 aflibercept 25mg (4mL/병, 8mL/병 중 각각 aflibercept 100mg, 200mg)

☐ **효능 효과 :**

- 이리노테칸 및 5-FU를 기본으로 하는 화학요법(FOLFIRI)과 병용하여, 옥살리플라틴을 포함하는 화학요법 치료에 저항성이거나 이후 진행된 전이성 결장직장암의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2017년 제4차 약제급여평가위원회 : 2017년 4월 6일

- 암질환심의위원회 심의일 : 2014년 7월 23일[1)]

※ 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 “옥살리플라틴을 포함하는 화학요법 치료에 저항성이거나 이후 진행된 전이성 결장직장암의 치료”에 FOLFIRI와의 병용요법으로 허가받은 약제로 대체약제 대비 효과의 차이가 있다고 보기 어렵고, 투약비용이 대체약제와 동일하여 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(대체약제가중평균가의 100%)과 동일하므로 상한금액 협상절차를 생략함

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 옥살리플라틴을 포함하는 화학요법 치료에 저항성이거나 이후 진행된 전이성 결장직장암의 치료”에 허가 받은 약제로, 동일 적응증에 허가받은 약제가 등재되어 있고, irinotecan + leucovorin + fluorouracil (FOLFIRI) + bevacizumab 요법 등이 항암화학요법으로 공고[2]되어 있어 대체 가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움

○ 임상적 유용성

- 신청품은 VEGF inhibitor로, 종양의 혈관생성에 관여하는 VEGF (vascular endothelial growth factor; 혈관내피성장인자)-A, VEGF-B, PIGF(placental growth factor)에 선택적으로 결합하여 혈관 신생성 과정을 차단하는 기전의 재조합 융합단백질(recombinant fusion protein)임[3]

- 교과서 및 임상진료지침에서, 신청품은 oxaliplatin을 포함한 요법 이후 질병이 진행된 전이성 직결장암 2차 치료제로 동일 기전(VEGF inhibitor)의 표적치료제인 bevacizumab 등과 함께 소개 및 권고됨[3][4][5][6][7][8][9][10]

- 신청품+FOLFIRI[11] 요법은 FOLFIRI 과의 직접비교 임상시험에서 생존기간(OS, PFS) 등을 연장시켰으며, 동일 기전 약제인 bevacizumab과의 직접비교 임상시험은 없지만, 각

임상의 대상 환자군 및 효과 결과값 비교 시 두 약제 간 효과는 유사하다는 의견임[12)]

- **[FOLFIRI 대조 신청품 임상]** oxaliplatin 기반의 1차 항암화학요법을 받고 질병이 진행된 전이성 직결장암 환자(n=1,226)를 대상으로 무작위배정, 이중맹검, FOLFIRI 대조 3상 임상시험[13)]을 수행한 결과, 신청품+FOIFIRI 투여군에서 전체생존기간(mOS; 13.5 *vs.* 12.1개월, HR 0.817, p=0.0032), 무진행생존기간(mPFS; 6.9 *vs.* 4.7개월, HR 0.758, p<0.001) 및 반응률(≥PR, 19.8% *vs.* 11.1%, p=0.0001)을 개선시키는 결과를 보임
- **[FOLFIRI or FOLFOX[14)] 대조 bevacizumab 임상]** 전이성 직결장암의 초치료로 bevacizumab을 포함한 치료 후 질병이 진행된 환자(n=820)를 대상으로, bevacizumab을 지속하면서 화학요법을 변경하여(FOLFOX ↔ FOLFIRI) 분석한 무작위배정, 공개, 3상 임상시험[15)]에서 bevacizumab+ FOIFIRI or FOLFOX 투여군에서 FOIFIRI or FOLFOX군에 비해 전체생존기간(11.1 *vs.* 9.8개월, HR 0.81, p=0.0062)과 무진행 생존기간(5.7 *vs.* 4.1개월, HR 0.68, p<0.001)을 개선시키는 결과를 보임

- 관련학회에서는 신청품의 대체약제는 동일한 약리 기전(VEGF inhibitor)의 bevacizumab이 유일하며, bevacizumab은 VEGF-A에 선택적으로 작용하여 VEGFR-2에 결합하는 것을 억제하는데 반해 신청품은 VEGF-A 이외에도 VEGF-B, PIGF에 결합하여 혈관 생성 과정을 억제하는 약리기전상의 장점으로 추가적인 효과 가능성이 있는 새로운 치료적 옵션이 될 수 있다는 의견을 제시함[16)]

○ 비용 효과성

- 신청품은 “옥살리플라틴을 포함하는 화학요법 치료에 저항성이거나 이후 진행된 전이성 결장직장암의 치료”에 FOLFIRI와의 병용요법으로 허가 받은 약제로, 교과서, 임상 진료 지침, 급여기준(공고 요법)[17)] 등을 참고하여 전이성 직결장암 2차 치료제로 권고되는 동일기전(VEGF inhibitor)의 bevacizumab+FOLFIRI 요법을 대체약제로 선정함
- 신청품은 대체약제인 bevacizumab과의 직접비교임상시험은 없지만, 동일 기전(VEGF inhibitor)의 bevacizumab과 동일선상에서 권고되고, 각 임상시험의 대상 환자군 및 효과 결과 값 비교 시 두 약제 간 효과는 유사하다는 학회의견[12)]에 따라 투약비용을 비교하였고, 신청품(+FOLFIRI)과 대체약제(bevacizumab+FOLFIRI)의 1주기(2주) 투약비용은 [redacted]원으로 동일함[18)]

- 신청품의 대체약제가중평균가로 환산된 금액 및 약가협상생략기준금액은 신청가와 동일함[19)]

○ 재정 영향[20]

- 해당 적응증의 대상 환자 수는 약 [redacted]명[21]이고, 제약사 제출 예상사용량[22]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[23]은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, 신청품과 대체약제(bevacizumab+FOLFIRI) 투약비용은 동일하여 대체로 인한 재정증분은 없을 것으로 예상됨[24]

  ※ 다만, 대상 환자 수, 투여기간 및 투여량 등에 따라 재정 영향은 변동될 수 있음[25]

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스에 등재되어있음

Reference

1) 신청품은 재결정 신청된 품목으로 [redacted] 결정신청 당시 암질환심의위원회의 검토 결과임
2) 암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항. 개정 2017.2.28. 건강보험심사평가원 공고 제 2017-41호(2017.3.1.시행) Ⅰ.항암화학요법 8. 직결장암
3) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e. 2015. chapter 57: Cancer of the Colon
4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e. 2015. chapter 103e: principles of cancer treatment
5) Goldman-Cecil Medicine Twenty-Fifth Edition, 2016. chapter 36: biologic agents and signaling inhibitors
6) Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 2016. chapter 127: colorectal cancer
7) Abeloff's Clinical Oncology, 5th ed. 2014. chapter 77: colorectal Cancer
8) NCCN guideline version 2. 2017. colon cancer
9) NCCN guidelines version 3. 2017. rectal cancer
10) ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer; Custem.Van.E.et.al; Annals of Oncology 27:1386-1442;2016.
11) fluorouracil+leucovorin+irinotecan(FOLFIRI)
12) 대한항암요법연구회 ([redacted]), 대한암학회 ([redacted]), 한국임상암학회 ([redacted])
13) Van Cutsem et al. Addition of aflibercept to Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan Improves Survival in a Phase Ⅲ Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an oxaliplatin-Based Regimen, Journal of clinical oncology. 2012;30(28):3499-3506.
14) fluorouracil+leucovorin+oxaliplatin(FOLFOX)

15) Bennouna et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14: 29 - 37.

16) 대한항암요법연구회 ([redacted]), 대한암학회 ([redacted])

17) 암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항. 개정 2017.2.28. 건강보험심사평가원 공고 제 2017-41호(2017.3.1.시행) Ⅰ.항암화학요법 8. 직결장암

18) [redacted]

19) 신청품은 생물의약품*으로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항제2호에 따라 대체약제가중평균금액에 100%를 곱한 금액임

* 출처: https://ezdrug.mfds.go.kr/#!CCFAC01F010/bbsWriteNo=NTQ5ODY

20) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

21) 학회의견에 따름; 대한항암요법연구회([redacted]), 대한암학회([redacted]), 한국임상암학회([redacted])

22) 제약사 제출 예상 사용량

Aflibercept	2017년 (1차년도)	2018년 (2차년도)	2019년 (3차년도)
100mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
200mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]

23) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가

24) 재정증감액=(신청품 투약비용-대체약제(요법) 투약비용) × 제약사 제시 예상사용량

25) [redacted]