

## 약제 요양급여의 적정성 평가 결과

lenvatinib mesylate (as lenvatinib 4mg,10mg)

(렌비마캡슐 4, 10밀리그램, 한국에자이(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1캡슐 중 lenvatinib mesylate (as lenvatinib 4mg, 10mg)

☐ **효능 효과 :**

- 방사성 요오드에 불응한, 국소 재발성 또는 전이성의 진행성 분화 갑상선암

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

**2016년 제14차 약제급여평가위원회 : 2016년 11월 3일**

**2017년 제5차 약제급여평가위원회 : 2017년 5월 11일 [재평가]**

- 암질환심의위원회 심의일 : 2016년 3월 9일<sup>1)</sup>

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

## 가. 평가 결과

### □ 1차 심의결과(2016년 제14차 약제급여평가위원회)

#### ○ 비급여

- 신청품은 “방사성 요오드에 불응한, 국소 재발성 또는 전이성의 진행성 분화 갑상선암”에 허가받은 약제로, 비교약제 sorafenib 및 세포독성화학요법 대비 무진행 생존 기간 등에서 임상적 유용성 개선이 인정되나, 경제성평가 검토 결과 비용효과적이지 않으므로 비급여함.

### □ 최종결과(2017년 제5차 약제급여평가위원회)

#### ○ 급여의 적정성 있음

- 신청품은 “방사성 요오드에 불응한, 국소 재발성 또는 전이성의 진행성 분화 갑상선암”에 허가 받은 약제로, 비교약제 (이전에 다른 TKI제제 투여 경험이 없는 환자군: sorafenib , 이전에 다른 TKI 제제 투여 후 실패한 환자군: 세포독성화학요법 (doxorubicin, cisplatin)) 대비 무진행 생존 기간 등에서 임상적 유용성 개선이 인정되나, 경제성평가 결과 비용 효과적이지 않음.
- 다만, 신청품은 중증질환 보장성 강화 정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려시 비용 효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.
- ‘이전에 다른 TKI(tyrosine kinase inhibitor)제제 투여 후 실패한 경우’ 는 비용-효과적이지 않으므로 약값 전액 본인 부담토록 함.

## 나. 평가 내용

#### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “방사성 요오드에 불응한, 국소 재발성 또는 전이성의 진행성 분화 갑상선암”에 허가 받은 약제로, 동일 적응증에 사용가능한 sorafenib, doxorubicin 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

#### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 multi-targeted tyrosine kinase inhibitor(이하 TKI) 계열의 경구제로, 종양 혈관 생성(angiogenesis)에 관여하는 내피세포 및 암세포에서 VEGFR, FGFR, RET, PDGFR, c-kit 등을 억제하는 표적치료제임<sup>2)</sup>.

- 신청품은 교과서<sup>3)4)5)6)7)</sup> 및 임상진료지침<sup>8)9)10)11)12)</sup>에서 방사성 요오드에 불응한 분화갑상선암 치료에 추천되고 있음.
- 방사성요오드에 불응한 분화갑상선암 환자에서 신청품의 효과를 평가하기 위한 체계적 문헌고찰 및 동일 적응증에 기허가된 sorafenib과의 간접비교를 수행한 결과(각각 1개의 RCT)<sup>13)14)</sup>,
  - 신청품은 sorafenib 대비 무진행 생존기간(PFS)에 있어서 유의한 개선을 보였으나 (HR 0.36, 95%CI 0.22-0.57,  $p<0.05$ ), 전체 생존기간(OS)은 두 임상시험 모두에서 immature하였으며, 유의한 차이를 보이지 못함(HR 0.78, 95%CI 0.42-1.42)<sup>15)</sup>.
  - 신청품과 sorafenib의 objective response와 disease control을 비교한 결과는 각각 RB 1.72(95%CI 0.15-19.40), RB 0.98(95%CI 0.74-1.31)로 유의한 차이는 없었음.
  - 안전성 프로파일은 두 약제에서 유사하였으며, 전반적인 부작용 발생(OR 2.55, 95%CI 0.59-11.57) 및 심각한 부작용 발생(RR=1.54, 95%CI 0.99-2.40)에 있어서 유의한 차이는 없었음.
- 방사성요오드에 불응한 국소재발성 또는 전이성 분화갑상선암 환자(n=392)를 대상으로 lenvatinib 24mg군, 위약군으로 2:1 무작위배정하여, 다기관, 이중맹검, 위약대조, 3상 임상시험을 수행한 결과<sup>16)</sup>,
  - 일차 평가지표인 median PFS는 lenvatinib군 18.3개월로 위약군 3.6개월 대비 유의하게 연장되었음 (HR 0.21, 99%CI 0.14-0.31,  $p<0.001$ ).
  - 이차 평가 지표인, response rate는 lenvatinib군 64.8%로 위약군 1.5% 대비 유의하게 개선되었음 (odds ratio 28.87, 95%CI 12.46-66.86,  $p<0.001$ ).
  - 위약군의 환자는 처치전환(treatment switching)이 허용되었으며(87.7%), ITT 분석에 의한 전체생존기간(OS)은 두 군간 유의한 차이가 없었음 (HR 0.73, 95% 0.5-1.07,  $p=0.10$ ).
- 관련 학회의견에 따르면<sup>17)18)19)20)21)</sup>, 신청품과 동일 적응증에 기허가된 sorafenib을 직접 비교한 무작위배정연구가 없으므로, 우월성 여부에 대한 정확한 판단은 어려우나, 각각의 임상시험 결과를 단순 비교시, 객관적 종양반응률에서 신청품이 sorafenib 대비 우수한 효과를 나타냈고, 이를 토대로 sorafenib에 비해 더 나은 임상적 이익을 제공할 것으로 기대된다고 언급함.

#### ○ 비용 효과성

- 신청품의 허가사항 및 관련 급여기준 등을 고려, TKI(tyrosine kinase inhibitor) 투여 경험에 따라, TKI naïve환자군(1차)<sup>22)</sup>에서 sorafenib, TKI 실패 환자군(2차)에서는 세

포도성항암화학요법(doxorubicin, cisplatin)을 대체약제로 선정함.

- 신청품의 1일 투약비용은 ■■■■■원으로 TKI naïve 환자군에서 대체약제 sorafenib의 1일 투약비용 ■■■■■원 보다 고가이고, TKI 실패환자군에서는 세포독성항암화학요법<sup>23)</sup> 대비 고가임.
- 신청품은 sorafenib 및 위약 대비 PFS 연장 등 임상적 유용성 개선이 인정되고<sup>24)</sup>, 소요비용이 고가로 경제성평가 대상에 해당하며, ICER는 TKI naïve 환자군(1차)에서 ■■■■■원/QALY였으며, TKI 실패환자군(2차)에서는 ■■■■■원/QALY임<sup>25)26)</sup>.

#### ○ 재정 영향

- 해당 적응증의 대상 환자수는 약 ■■■■■명<sup>27)</sup>이고, 제약사 제출 예상사용량<sup>28)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>29)</sup>은 1차년도 약 ■■■■■억원, 3차년도 약 ■■■■■억원이며, 신청품 도입 후 대체약제의 대체로 인한 재정영향은 TKI naïve환자군에서 1차년도 약 ■■■■■억원, 3차년도 약 ■■■■■억원, TKI 실패환자군에서는 1차년도 약 ■■■■■억원, 3차년도 약 ■■■■■억원이 증가할 것으로 예상됨<sup>30)</sup>.

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

#### ○ 제외국 등재현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국에 등재되어 있음.

## Reference

- 1) 신청품은 재평가 신청된 품목으로 [redacted] 결정신청 당시 암질환심의위원회의 검토 결과임
- 2) Cabanillas M et al. Lenvatinib: Role in thyroid cancer and other solid tumors. Cancer Treat Rev. 2016 Jan;42:47-55.  
(VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor, FGFR: fibroblast growth factor cell surface receptor, RET: rearranged during transfection, PDGFR: platelet-derived growth factor receptor, c-kit: receptor for stem cell facto)
- 3) Ferri's Clinical Advisor (2017)> Thyroid Carcinoma
- 4) Williams Textbook of Endocrinology, 13th (2016)> Chapter 14. Nontoxic Diffuse Goiter, Nodular Thyroid Disorders, and Thyroid Malignancies
- 5) Endocrinology: Adult and Pediatric, 7th (2016)> Chapter 92. Thyroid Neoplasia
- 6) Schwartz's Principles of Surgery, 10e (2015)> Chapter 38. Thyroid, Parathyroid and Adrenal
- 7) 조보연 등, 임상갑상선학 4판 (2014)> 제23장. 갑상선 분화암 (유두암 및 여포암)
- 8) 대한갑상선학회 갑상선결절 및 암 진료 권고 개정안 (2016)
- 9) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma (version 1. 2017)
- 10) American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer (2015)
- 11) British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer (2014)
- 12) Spanish consensus for the management of patients with advanced radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer (2015)
- 13) Kawalec P et al. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib. Expert Rev Anticancer Ther. 2016 Oct 13.
- 14) 간접비교에 포함된 두 임상시험은 study design은 유사하나, 환자선정 기준 및 결과 분석 방법에 있어서 다소 차이를 보이는데, 간접비교 결과 해석에 있어서 주의가 필요하다고 언급되어 있음.
- 15) later cut-off time에서 처치전환이 보정(RPSFT)된 OS 비교시에도 두 군간 유의한 차이를 보이지 못함(HR 0.77, 95%CI 0.44-1.35)
- 16) Schlumberger M et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. (SELECT) N Engl J Med 2015;372:621-30.
- 17) 대한갑상선학회 ([redacted])
- 18) 한국임상암학회 ([redacted])
- 19) 대한내분비학회 ([redacted])
- 20) 대한항암요법연구회 ([redacted])
- 21) 대한암학회 ([redacted])
- 22) 이전에 다른 TKI(tyrosine kinase inhibitor)를 투여한 경험이 없는 환자군
- 23) 세포독성항암화학요법의 1주기(21일) 당 투약비용(약품비만 적용)은 [redacted] 원임.
- 24) [redacted]
- 25) 비교대안이 상이하여 분석대상 인구집단을 세분류함에 따라 소수의 환자군에 해당하는 TKI 실패군 (2차)의 경우 효과 자료원 등의 한계로 인해 분석결과의 불확실성이 존재함.

26) [Redacted]

27) [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

28) 제약사 제출 예상 사용량

구분	TKI naive 환자군(1차)			TKI 실패 환자군(2차)		
	1차년도	2차년도	3차년도	1차년도	2차년도	3차년도
4mg(캡슐)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10mg(캡슐)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
합계(캡슐)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

\* [Redacted]

29) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가([Redacted] 원/4mg, [Redacted] 원/10mg)

30) [Redacted]