

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Regorafenib hydrate (as regorafenib 40mg)

(스티바가정 40밀리그램, 바이엘코리아(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 regorafenib hydrate (as regorafenib 40mg) 41.49mg

☐ **효능 효과 :**

- 이전에 플루오로피리미딘 계열 약물을 기본으로 하는 항암 화학요법과 항 VEGF 치료제, 항 EGFR 치료제(KRAS 정상형(wild type)의 경우)로 치료를 받은 적이 있는 전이성 직장결장암 환자의 치료
- 이전에 이매티닙과 수니티닙으로 치료 받은 적이 있는 전이성 또는 절제불가능한 국소진행성 위장관기질종양(GIST) 환자의 치료

☐ **약제 급여 평가 위원회 심의일**

2016년 제2차 약제급여평가위원회 : 2016년 2월 4일

- 암질환심의위원회 심의일: 2014년 4월 16일¹⁾

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

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “1)이전에 플루오로피리미딘계열 약물을 기본으로 하는 항암화학요법과 항 VEGF 치료제, 항 EGFR 치료제(KRAS 정상형의 경우)의 치료를 받은 적이 있는 전이성 직결장암의 치료, 2)이전에 이매티닙과 수니티닙으로 치료를 받은 적이 있는 전이성 또는 절제불가능한 국소진행성 위장관기질종양(GIST) 환자의 치료”에 허가받은 경구제로, 대상 질환 중 ‘이매티닙과 수니티닙으로 치료를 받은 적이 있는 전이성 또는 절제불가능한 국소진행성 위장관기질종양’은 위약 대비 무진행 생존기간의 유의한 개선이 입증되었으나, 경제성평가의 분석 결과 비용효과적이지 않음.
- 다만, 신청품은 1)정부가 중증질환 보장성 강화를 위해 도입한 위험분담제 적용대상에 해당하고, 2)제약사가 제시한 위험분담제안(리펀드 방식)에 따른 경제성평가 결과와 3)정부의 중증질환 보장성 정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려시 제출된 비용효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.
- 다만, ‘플루오로피리미딘계열 약물을 기본으로 하는 항암화학요법과 항 VEGF 치료제, 항 EGFR 치료제(KRAS 정상형의 경우)의 치료를 받은 적이 있는 전이성 직결장암’의 경우 임상적 이익의 근거가 불충분하므로 허가사항 범위 내에서 환자가 약값 전액을 본인부담함(100/100).

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “이전에 플루오로피리미딘계열 약물을 기본으로 하는 항암화학요법과 항 VEGF 치료제, 항 EGFR 치료제(KRAS 정상형의 경우)의 치료를 받은 적이 있는 전이성 직결장암의 치료, 이전에 이매티닙과 수니티닙으로 치료를 받은 적이 있는 전이성 또는 절제 불가능한 국소진행성 위장관기질종양(GIST) 환자의 치료”에 허가받은 약제로,
 - 위장관기질종양에서 생존기간의 상당기간 연장 등이 명확하지 않은 점 등을 고려시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음
 - 직결장암의 경우 임상적 이익의 근거가 불충분함

○ 임상적 유용성

1) 위장관기질종양

- 신청품은 VEGF, KIT, PDGF, FGF receptor를 차단하여 종양 혈관신생과 종양 미세환경을 억제하는 경구 multikinase inhibitor로서 교과서 및 임상진료지침에서 imatinib과 sunitinib에 실패한 위장관기질종양에 사용하도록 추천되고 있음
 - 신청품은 imatinib과 sunitinib에 실패한 위장관기질종양 환자에 대한 위약 대조 무작위배정 3상 임상시험에서 위약 대비 유의한 무진행 생존기간의 연장²⁾³⁾을 보였음이 소개되어 있으며, 이를 토대로 하여 가이드라인에서 3rd line 치료에 category 1⁴⁾으로 권고하고 있음
 - 신청품의 투여로 인한 주요 이상반응⁵⁾은 hand-foot skin reaction과 diarrhea, hypertension이며, FDA label⁶⁾에서 hepatotoxicity에 대해 warning box로서 경고하고 있음
- imatinib과 sunitinib에 실패한 전이성 또는 절제불가능한 위장관기질종양 환자(n=199)를 대상으로 위약대조, 이중맹검, 3상 임상시험을 수행한 결과, primary endpoint인 무진행생존기간이 신청품군에서 유의하게 길게 보고됨(4.8개월 vs 0.9개월, HR 0.27, $p<0.0001$)⁷⁾
 - primary endpoint 분석을 위해 계획된 144건의 질병 진행이 발생한 시점에 신청품군의 22%, 위약군의 26%에서 사망이 발생하여 신청품이 위약 대비 사망에 대한 위험도가 23% 낮은 것으로 보고되었으나 통계적 유의성은 입증되지 않음(95% CI 0.42-1.41, $p=0.199$)
 - 교차투여가 가능한 임상 디자인으로, 위약군에서 질병 진행으로 인해 open-label

로 신청품을 투여받은 환자는 85%(56명)이었음

- 전체반응률은 신청품군이 4.5%, 위약군이 1.5%였으며, 질병조절률⁸⁾은 각각 52.6%와 9.1%로 보고됨
- regorafenib 군에서 가장 흔하게 보고된 3등급 이상의 이상반응은 hand-foot skin reaction(20% vs 0%)이었으며, 고혈압(24% vs 3%)과 설사(5% vs 0%)도 위약군 대비 높게 나타남

2) 직결장암

- 전이성 직결장암에 허가된 표준요법에 모두 실패한 환자에서 신청품은 전체생존기간을 위약 대비 통계적으로 유의하게 연장시켜 교과서 및 가이드라인에서 모든 표준요법에 실패한 전이성 직결장암의 치료에 권고하고 있음⁹⁾¹⁰⁾
- fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab, cetuximab 또는 panitumumab(KRAS 정상형인 경우)과 같은 표준요법 투여 후 최소 3개월 이내에 질병이 진행된 직결장암 환자(n=760)를 대상으로 위약대조, 이중맹검, 3상 임상시험을 수행한 결과, 신청품 투여 시 위약 대비 전체 생존기간이 유의하게 연장됨(6.4개월 vs 5.0개월, HR 0.77, p=0.0052)¹¹⁾
 - 1년 생존률은 각각 24.3%, 24.0%였으며, 신청품군의 무진행 생존기간은 1.9개월로 위약군(1.7개월) 대비 위험도가 51%더 낮은 것으로 나타남(95% CI 0.42-0.58, p<0.0001)
 - 전체 생존기간에 대한 세부집단 분석 결과 아시아인(n=111)에서는 HR 0.79에 대한 95% 신뢰구간이 0.44-1.45로, 신청품이 생존기간을 유의하게 연장시킴이 입증되지 않음
 - 전체 반응률은 신청품군이 위약군 대비 높았고(1.0% vs 0.4%), 질병조절률¹²⁾은 각각 41%와 15%로 보고됨
 - 신청품 군에서 가장 흔하게 보고된 3등급 이상의 이상반응은 hand-foot skin reaction(17% vs 1%)이었으며 고혈압(7% vs 1%), 설사(8% vs 1%), 피로(10% vs 6%)도 위약군 대비 높게 나타남

○ 비용 효과성

1) 위장관기질종양

- imatinib과 sunitinib에 실패한 위장관기질종양 환자에서 대체 가능한 약제는 없음
- 신청품의 1주기(4주) 당 투약비용은 표시가격: ■■■■■ 원, 실제가격: ■■■■■ 원임.
- 신청품은 위약 대비 무진행생존기간(PFS) 등에서 임상적유효성 개선이 인정되고 소요

비용이 고가로, 경제성평가 대상에 해당하며, 경제성평가 분석결과 ICER는 약 []원/QALY~[]원/QALY임.

- 신청품은 위험분담 적용대상¹³⁾이고, 제시한 위험분담제안(환급 방식)에 따른 경제성평가 분석결과 ICER는 약 []원/QALY~[]원/QALY임.

2) 직결장암

- 표준치료에 모두 실패한 전이성 직결장암 환자에서 대체 가능한 약제는 없음
- 신청품의 1주기(4주) 당 투약비용은 표시가격: []원, 실제가격: []원임.
- 신청품은 위약 대비 임상적 이익의 근거가 불충분함.¹⁴⁾

○ 재정 영향

1) 위장관기질종양

- 신청품의 예상 환자수는 약 []명¹⁵⁾이고, 제약사 제시 예상 사용량¹⁶⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 표시가격 기준 1차년도 약 []원, 3차년도 약 []원이며, 실제가격 기준 1차년도 약 []원, 3차년도 약 []원이 예상됨.

※ 다만, 신청품의 대상 환자수 및 연간 투여일수 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음

2) 직결장암

- 해당적응증의 대상 환자수는 1차년도 []명¹⁷⁾이고, 제약사 제출 예상사용량¹⁸⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액은 표시가격 기준 1차년도 약 []원, 3차년도 약 []원이며, 실제가격 기준 1차년도 약 []원, 3차년도 약 []원이 예상됨.

※ 다만, 신청품의 대상 환자수 및 연간 투여일수 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 영국, 독일, 스위스, 프랑스, 이탈리아에 등재되어 있음

Reference

- 1) 신청품은 재결정신청된 품목으로 기결정신청 시 암질환심의위원회 검토 결과임.
- 2) Cancer, principle & practice of oncology 10th ed. (2015)
- 3) Clinical Oncology 5th ed. (2014)
- 4) NCCN Guideline Version 1.2015 Soft Tissue Sarcoma
- 5) 허가임상시험(GRID trial, CORRECT trial)에서 보고된 grade 3 이상의 이상반응
- 6) U.S.Food and Drug Administration - STIVARGA(regorafenib) tablets, for oral use; Initial U.S. Approval: 2012
- 7) Demetri GD et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib(GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9863):295-302
- 8) disease control rate: CR + PR + 12주 이상 지속된 SD
- 9) Clinical Oncology 5th ed. (2014)
- 10) NCCN Guideline Version 3.2015 Colon cancer, Rectal cancer
- 11) Grothey A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013; 381(9863):303-12
- 12) disease control rate: CR + PR + 6주 이상 지속된 SD
- 13) 약제의 결정 및 조정기준 [별표2] 약제 제조업자·수입업자가 이행할 조건의 적용대상 및 유형 (제7조제3항 관련) (보건복지부고시 제2015-80호)
- 14) 암질환심의위원회(2014.4.16.)
- 15) 대한암학회() 및 대한항암요법연구회() : 명, 대한위장관기질종양연구회() : 명 미만
- 16) 제약사제출 예상사용량(1차년도: 정, 2차년도: 정, 3차년도: 정)
- 17) 대한암학회()
- 18) 제약사제출 예상사용량(1차년도: 정, 2차년도: 정, 3차년도: 정)