

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

Axitinib 1mg, 5mg
(인라이타정, 한국화이자제약(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 axitinib 1mg, 5mg

☐ **효능 효과 :**

- 이전 한가지 전신요법 치료에 실패한 진행성 신세포암

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2018년 제7차 약제급여평가위원회 : 2018년 5월 31일

- 암질환심의위원회 : 2018년 4월 7일

※ 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 “이전 한가지 전신요법 치료에 실패한 진행성 신세포암”에 허가받은 약제로, 대체약제보다 효과가 열등하다고 보기 어렵고, 소요비용이 대체약제보다 저렴하여 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있음.

- 단, 제약사가 약가협상생략기준금액(■■■■원/정)1)을 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.

○ 급여 기준(안)

13. 신장암(kidney cancer)

[2군 항암제 단독 또는 병용요법]

연번	항암요법	투여대상	투여단계	투여요법
10	axitinib	투명세포암(clear cell carcinoma)으로 이전에 한가지 전신요법 치료에 실패한 진행성, 전이성	2차	S

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “이전에 한가지 전신요법 치료에 실패한 진행성 신세포암”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 everolimus, sorafenib, sunitinib, pazopanib 등이 등재되어 있으므로, 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 교과서²⁾³⁾⁴⁾에 수재되어 있으며, 임상진료지침⁵⁾⁶⁾에서 진행성 신세포암의 2차 치료제로 추천되고 있음.
 - 진행성 신세포암의 1차 치료제로는 면역억제제인 cytokine 저해제 혹은 VEGF-TKI인 sunitinib, pazopanib, sorafenib이 사용됨.
 - 1차 치료 후 질병이 진행하였을 때는 신청품, cabozantinib, nivolumab, lenvatinib +everolimus, pazopanib, sorafenib, sunitinib 등이 사용될 수 있음.
 - ✓ NCCN 임상진료지침⁷⁾에 따르면, 신청품, cabozantinib, nivolumab, lenvatinib+everolimus가 category 1으로 권고되고 있으며, 이 중 cabozantinib, nivolumab이 preferred로 언급되어 있음. Everolimus, sorafenib, sunitinib, pazopanib 은 category 2A로 권고 하고 있음.
 - ✓ ESMO 임상진료지침⁸⁾에서는 cytokine치료 이후로 사용하는 axitinib은 level IIA, TKI 이후 사용하는 axitinib은 IIB로 권고하고 있음.
- 이전에 VEGFR 표적치료를 받고 진행된 진행성 신세포암 환자를 대상으로 신청품, everolimus, nivolumab, cabozantinib, sorafenib, sunitinib, lenvatinib 등의 무진행 생존기간(progression free survival)과 전체 생존기간(overall survival)을 평가하기 위하여 5개의 임상문헌을 수집하여 네트워크 메타분석을 수행한 결과,⁹⁾
 - 무진행 생존기간은 cabozantinib이 모든 타 치료제 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였음.
 - ✓ 신청품은 everolimus와 PFS 비교 시 통계적으로 유의하지 않았으며(HR=1.09; 95% CI 0.7-1.68), sorafenib 대비 유의한 개선을 보임(HR= 0.74; 95% CI 0.58-0.95).
 - 전체 생존기간에서 신청품은 타 치료제 대비 유의한 차이를 보이지 못함.
- 18세 이상의 clear cell 전이성 신세포암으로 진단된 ECOG 0, 1 환자 중 이전에 systemic cytokine 치료를 받은 환자를 대상으로 한 7개의 RCT를 분석하여 신청품, everolimus, temsirolimus, sorafenib, sunitinib, cediranib의 효과를 비교한 네트워크 메타분석 결과,

- 신청품은 pazopanib (HR=0.64; 95% CI 0.42-0.98) 및 sorafenib (HR=0.67; 95% CI 0.54-0.81)과 PFS 비교 시 통계적으로 유의한 개선을 보였으나, temsirolimus (HR=0.80; 95% CI 0.5-1.27), everolimus (HR=0.89; 95% CI 0.59-1.34)와 PFS 비교 시 통계적으로 유의한 개선을 보이지 못함.
- [AXIS-1]¹⁰⁾ 18세 이상의 clear cell metastatic renal cell 1차 치료 후 RECIST 기준에 의하여 질환이 진행되었다고 판단되는 환자(n=723)를 대상으로 신청품 1일 2회 투여군(n=389)과 sorafenib 400mg 1일 2회 투여군(n=359)으로 나누어 무작위 배정, 이중맹검, 활성대조 3상 임상시험을 수행한 결과,
 - 1차 평가지표인 무진행 생존기간(progression free survival, PFS)은 신청품군에서 8.3개월, sorafenib군에서 5.7개월로 나타남(HR=0.656; 95% CI 0.552-0.779, P<0.0001).
 - ✓ 1차 치료제에 따른 하위군 분석을 수행한 결과, 이전에 sunitinib을 1차 치료제로 투여 받은 환자군에서 PFS는 6.5개월, sorafenib군에서 4.4개월로 나타났음(HR=0.719; 95% CI 0.572-0.903, P=0.0022).
 - ✓ 1차 치료제로 cytokine을 투여받은 환자군에서 PFS는 신청품군 12.2개월, sorafenib군에서 8.2개월(HR=0.505; 95% CI 0.373-0.684, P<0.0001)로 나타났음.
 - ✓ 이전에 1차 치료제로 bevacizumab+INF- α 를 투여 받은 환자는 신청품군에서 8.3개월 sorafenib군에서 4.5개월(HR=0.815; 95% CI 0.429-1.550, P=0.2656)이었고, temsirolimus를 투여받은 환자는 신청품군에서 2.6개월, sorafenib군에서 5.7개월로 (HR=1.210; 95% CI 0.433-3.382, P=0.6342) median PFS 값의 유의한 차이가 발견되지 않았음.
 - 2차 평가지표인 overall survival (OS)은 신청품군에서 20.1개월이었고 sorafenib군에서 19.2개월로, OS값의 유의한 차이가 발견되지 않음(HR=0.969; 95% CI 0.800-1.174, P=0.3744).
 - 2차 평가지표인 investigator PFS는 신청품군에서 8.3개월, sorafenib군에서 5.7개월로 유의한 개선을 보임[HR 0.656; 95% CI 0.552-0.779, P<0.001].
 - 2차 평가지표인 objective response rate은 신청품군에서 23%, sorafenib군에서 12%로 나타남(P=0.0001).
 - 안전성 관련, 가장 빈번한 이상반응으로 신청품에서는 고혈압(54%), 설사(42%), 피로(37%) 순으로 나타났고, sorafenib군에서는 설사(52%), 수족중후군(51%), 고혈압(30%)으로 나타남. Grade 3 이상의 이상반응으로 신청품은 고혈압(17%)이 제일 많이 나타났고 sorafenib 투여군은 수족중후군(17%)이 많이 나타남.
- 관련 학회에서는¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾, 신청품은 대규모 3상 임상을 통하여 sorafenib 대비 PFS 및 객관적 반응율의 유의한 개선을 입증하였고, 안전성 프로파일 또한 sorafenib 보다 양호한

것으로 보고되었으며 이러한 3상 임상결과를 바탕으로 NCCN, ESMO 임상진료지침 등에서도 높은 수준으로 권고가 되고 있어 국내 진행성 신세포암의 치료에 있어서도 반드시 필요한 옵션으로 고려가 될 것이라는 의견임.

○ 비용 효과성

- 허가사항, 급여기준, 교과서, 임상진료지침, 학회의견 등을 참고하여, 동일 적응증인 진행성 신세포암에 허가받은 유사 약리기전 약물인 everolimus, sunitinib, pazopanib, sorafenib을 신청약제의 대체약제로 선정함.
- 신청약제는 대체약제보다 열등하다고 보기 어려우며, 신청약제의 1일 소요비용은 ■■■■■원 으로, 대체약제 가중 1일 소요비용인 ■■■■■원 대비 저렴하므로 비용효과적임.
- 신청약가, 대체약제 가중평균가 및 약가협상생략기준금액¹⁵⁾은 다음과 같음.

(단위: 원)

용량	신청약가	대체약제 가중평균가	약가협상생략기준금액
5mg	■■■■■	■■■■■	■■■■■
1mg	■■■■■	■■■■■	■■■■■

○ 재정 영향¹⁶⁾

- 해당 적응증의 대상 환자수¹⁷⁾는 약 ■■■■■¹⁸⁾~■■■■■명¹⁹⁾이며, 제약사 제출 예상사용량²⁰⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은²¹⁾ 1차년도에 약 ■■■■■억원, 3차년도에 약 ■■■■■억원이 되고, everolimus, sorafenib, sunitinib, pazopanib의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■■■억원, 3차년도에 약 ■■■■■억원이 절감될 것으로 예상됨²²⁾.
- 신청품의 대상 환자수 및 연간 투여횟수, 투여기간, 시장점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

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

Reference

- 1) [REDACTED]
- 2) Abeloff's Clinical Oncology, Fifth Edition, 2014> chapter 82: Cancer of the Kidney
- 3) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e, 2018> chapter 67: Pathway-Targeted Therapies: Monoclonal Antibodies, Protein Kinase Inhibitors, and Various Small Molecules
- 4) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e, 2017, chapter 127: Cancer Treatment and Chemotherapy
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (version 3.2018, February 6, 2018)
- 6) Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2016.
- 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (version 3.2018, February 6, 2018)
- 8) Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2016
- 9) Billy, et al. Carbozantinib Versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. PLoS One. 2017.
- 10) Motzer, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncology. 2013.
- 11) 대한종양내과학회([REDACTED])
- 12) 대한항암요법연구회([REDACTED])
- 13) 대한암학회([REDACTED])
- 14) 대한비뇨기종양학회([REDACTED])
- 15) [REDACTED]
- 16) 동 제정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 17) 학회의견 등을 참고하였을 때 신청품의 대상 환자는 [REDACTED]명으로 예상됨.
- 18) 대한종양내과학회([REDACTED]), 대한항암요법연구회([REDACTED]), 대한암학회([REDACTED])
- 19) 대한비뇨기종양학회([REDACTED]), 대한비뇨기과학회([REDACTED])
- 20) 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도	2차년도	3차년도
1mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

- 21) 절대제정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 용량별 약가
- 22) 제정 증감액 = (신청약가-대체약제의 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량