

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

cabozantinib (s)-malate (as cabozantinib 20,40,60mg)
(카보메틱스 정 20,40,60밀리그램, 입센코리아(주))

제형, 성분·함량 :

- 1정 중 cabozantinib 20,40,60mg

효능 효과 :

- 이전에 VEGF(Vascular endothelial growth factor) 표적요법의 치료 받은 적이 있는 진행성 신장세포암의 치료

약제급여평가위원회 심의일

2018년 제3차 약제급여평가위원회: 2018년 2월 22일

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

가. 평가 결과

비급여

- 신청품은 “이전에 VEGF 표적요법의 치료 받은 적이 있는 진행성 신장세포암의 치료”에 허가받은 약제로 대체약제 대비 무진행생존기간, 전체 생존기간 등에서 유의한 개선을 보여 임상적 유용성 개선이 인정되나, 소요비용이 대체약제 대비 고가로 이에 상응하는 비용 효과성이 불분명하므로 비급여함.
 - 신청품은 치료적 위치가 동등한 제품(치료법)이 없고, 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 항암제이나, 대상 환자가 소수에 해당하지 않는 등 경제성 평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당한다고 보기 어려움.

나. 평가 내용

진료상 필수 여부

- 신청품은 “이전에 VEGF(Vascular endothelial growth factor) 표적요법의 치료 받은 적이 있는 진행성 신장세포암의 치료”에 허가 받은 약제로, everolimus 등이 공고되어 있어 대체가능성 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

임상적 유용성

- 신청품은 tyrosine kinase 억제제로, VEGFR, MET, AXL, RET, FLT-e 등 다수의 신호전달경로를 표적하여 종양의 성장, 전이, 혈관신생에 영향을 주는 RTK(receptor tyrosine kinase)를 억제함.
- 신청품은 교과서1)2)3)4)5)에 수재되어 있으며, 임상진료지침6)7)에서 진행성 신장암의 2차 치료제로 추천되고 있음.
- [체계적문헌고찰 및 메타분석] 이전에 VEGFR 표적 치료를 받은 환자를 대상으로 신청품과 everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib, best supportive care의 무진행생존율(PFS)과 전체생존율(overall survival)을 비교평가하기 위한 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 수행한 결과(5개의 RCT)⁸⁾,
 - 무진행 생존기간은 cabozantinib이 다른 치료법 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였음⁹⁾.
 - 전체생존기간은 everolimus 대비 유의한 개선을 보였고, 타 치료제 대비 유의한 차이를 보이지 못하였음¹⁰⁾.

- [METEOR] 18세 이상 이전에 적어도 한 가지 VEGFR 표적 TKI(tyrosine kinase inhibitor)를 투여 받은 적이 있는 진행성 또는 전이성 신세포암 환자(n=685)를 대상으로 cabozantinib군, everolimus군으로 1:1 무작위배정, 다기관, 공개표지, 3상 임상시험을 수행한 결과11),
 - 일차 평가지표인 무진행생존기간(mPFS)¹²⁾은 cabozantinib군 7.4개월, everolimus군 3.8개월로 cabozantinib군이 유의하게 개선됨(HR 0.58, 95%CI 0.45–0.75, p<0.001).
 - 이차 평가지표인 전체 생존기간 관련, 이차 data cutoff(2015.12.)에서 전체 생존기간(mOS)은 cabozantinib군 21.4개월, everolimus군 16.5개월로 cabozantinib군이 유의하게 개선됨(HR 0.66, 95%CI 0.53–0.83, p=0.00026)¹³⁾.
 - 객관적 반응률은 cabozantinib군 17%, everolimus 3%로 유의한 차이가 있었음(p<0.0001).
 - 가장 흔한 grade 3 또는 4 이상반응(cabozantinib군 vs everolimus군)은 고혈압(15% vs 4%), 설사(13% vs 2%), 피로(11% vs 7%) 등이었음.
 - 중대한 이상반응(grade 3 이상)은 cabozantinib군 39%, everolimus군 40%로 나타났음.
- 관련 학회의견에 따르면¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾, 신장암 환자의 치료성적 개선에 대한 미충족 수요가 높으며, 신청품은 현재 급여 인정되는 약제와 비교시 통계적으로 유의한 반응율, 무진행 생존기간 및 전체 생존기간의 향상이 입증된 약제라는 의견임.

○ 비용 효과성

- 교과서 및 가이드라인, 급여기준, 학회의견 등을 고려하여 대체약제로 everolimus를 선정함.
- 신청품은 대체약제 everolimus와의 직접비교임상시험¹⁹⁾²⁰⁾에서 무진행생존기간, 전체생존기간이 유의하게 개선되어 임상적 유용성 개선이 인정되고, 대체약제 대비 소요비용이 고가임.
- 신청품의 1일 소요비용은 █원이며, 대체약제는 █원임.
- 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제 해당 여부
 - 신청품은 항암제로서 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되어 임상적 필요도가 인정되나, 대상환자가 소수에 해당하지 않는 등 경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제에 해당하지 않는 것으로 검토됨.

○ 재정 영향

- 신청품 적용중의 대상환자수는 1차년도 █명²¹⁾²²⁾이며, 제약사 제출 예상 사용량²³⁾을 기준으로 신청품 도입 후 절대재정소요금액²⁴⁾은 1차년도에 약 █원, 3차년도 약 █원이 되고, everolimus의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 █원, 3차년도에 약 █원이 증가될 것으로 예상됨²⁵⁾.



※ 신청품의 대상 환자수, 투여일수, 시장 점유율 등에 따라 재정 소요금액은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 미국, 독일, 이탈리아, 영국 약가집에 수재되어 있음.

Reference

- 1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e, 2015> chapter 63. Cancer of the Kidney
- 2) The Washington Manual® Hematology and Oncology Subspecialty Consult, 4e, 2016> chapter 18. Chemotherapy
- 3) Abeloff's Clinical Oncology, Fifth Edition, 2014> chapter 82: Cancer of the Kidney
- 4) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e, 2018> chapter 67: Pathway-Targeted Therapies: Monoclonal Antibodies, Protein Kinase Inhibitors, and Various Small Molecules
- 5) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e, 2017> chapter 127: Cancer Treatment and Chemotherapy
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (version 3.2018, February 6, 2018)
- 7) Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2016
- 8) Amzal B et al. Cabozantinib 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 Sep 8;12(9):e0184423.
- 9) bias를 최소화하기 위해 독립적 검토자에 의한 무진행생존기간을 분석에 적용하고자 하였으나, 분석 당시 CheckMate025 (nivolumab) 임상시험에서 독립적 검토자에 의한 무진행생존기간이 보고되지 않아 연구자 검토에 의한 무진행생존기간을 적용하여 분석한 제한점 등이 있다고 언급되어 있음.
- 10) 치료 지속성이 임상시험과 실제 임상현실에서 차이를 나타낼 수 있으므로, 분석에서 추정된 OS와 실제 임상 현실에서의 OS와 다를 수 있다고 언급되어 있음.
- 11) Choueiri TK et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1814-23.
- 12) 눈가립된 방사선 검토 독립위원회(independent radiology review committee)에 의해 평가되었으며, 일차 분석은 무작위 배정된 첫 375명의 환자 중에서 실시됨.
- 13) Choueiri TK et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):917-927
- 14) 대한종양내과학회(██████████)
- 15) 대한비뇨기종양학회(██████████)
- 16) 대한비뇨기과학회(██████████)
- 17) 대한항암요법연구회(██████████)
- 18) 대한암학회(██████████)
- 19) Choueiri TK et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1814-23.
- 20) Choueiri TK et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):917-927
- 21) █████ 상병코드 █████ 으로 대체약제 everolimus를 청구한 환자수로부터 연평균성장률(CAGR)

을 도출하여 환자수를 산출함.

22) 학회의견: █ 명 ~ █ 명

- 대한종양내과학회: █ 명,

- 대한암학회, 대한항암요법연구회: 약 █ 명

- 대한비뇨기종양학회, 대한비뇨기과학회: █ 명

23) 제약사 제출 예상 사용량(1차년도: █ 정, 2차년도 █ 정, 3차년도 █ 정)

함량	1차년도	2차년도	3차년도
60mg	█	█	█
40mg	█	█	█
20mg	█	█	█
총	█	█	█

* 제약사에서는 예상점유율을 1차년도 █%, 2차년도 █%, 3차년도 █%를 적용하여 예상사용량을 산출함.

24) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상사용량 × 신청약가(_____원/정)

25) █