

## 약제 요양급여의 적정성 평가 결과

### cabozantinib (s)-malate (as cabozantinib 20,40,60mg) (카보메틱스정20,40,60밀리그램, 입센코리아(주))

#### 제형, 성분함량 :

- 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 제13차 약제급여평가위원회: 2018년 11월 1일

- 암질환심의위원회 심의일 : 2018년 1월 24일<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

### 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “이전에 VEGF 표적요법의 치료 받은 적이 있는 진행성 신장세포암의 치료”에 허가받은 약제로 대체약제 대비 무진행생존기간 등에서 개선을 보여 임상적 유용성 개선이 인정되나, 소요비용이 대체약제 대비 고가임.

- 다만, 신청품은 위험분담제 적용 대상에 해당하며, 제약사가 제시한 위험분담제 유형 ( )에 따른 경제성평가 결과와 건강보험 보장성 강화 정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려시 비용 효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

## 나. 평가 내용

### 치료상 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(치료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

### 임상적 유용성

- 신청품은 tyrosine kinase 억제제로, VEGFR, MET, AXL, RET, FLT-e 등 다수의 신호 전달경로를 표적하여 종양의 성장, 전이, 혈관신생에 영향을 주는 RTK(receptor tyrosine kinase)를 억제함.
- 신청품은 교과서<sup>2)3)4)5)6)</sup>에 수재되어 있으며, 임상진료지침<sup>7)8)</sup>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)<sup>9)</sup>,

- 무진행 생존기간은 cabozantinib이 다른 치료법 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였음.
- 전체생존기간은 everolimus 대비 유의한 개선을 보였고, 타 치료제 대비 유의한 차이를 보이지 못하였음.

- [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 결과<sup>10)</sup>,

- 일차 평가지표인 무진행생존기간(mPFS)<sup>11)</sup>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)<sup>12)</sup>.
- 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 따르면<sup>13)</sup>, 신장암 환자의 치료성적 개선에 대한 미충족 수요가 높으며, 신청품은 급여 인정되는 약제(everolimus)와 비교시 통계적으로 유의한 반응을, 무진행 생존 기간 및 전체 생존기간의 향상이 입증된 약제라는 의견임.

- 신청품의 경우 중양반응 속도가 타약제 대비 빠른 편이어서 신속하게 중양 조절이 필요한 경우나 급속히 진행하는 경우 더 적합할 것으로 예상됨.

#### ○ 비용 효과성

- 교과서 및 가이드라인, 급여기준, 학회의견 등을 고려하여 대체약제로 everolimus, axitinib을 선정함.
- 신청품은 대체약제와의 임상시험, 체계적문헌고찰 및 메타분석, 제외국평가 결과 등을 고려시 대체약제 대비 임상적 유용성 개선이 인정되고, 소요비용이 고가임.
- 신청품의 1일 소요비용은 █원이며, 대체약제는 █원임.
  - 신청품과 비교약제 everolimus를 비교한 비용-효용분석 결과 ICER는 위험분담 미적용시 █원/QALY이고, 위험분담 적용시 █원/QALY임.

#### ○ 재정 영향<sup>14)</sup>

##### 1) 위험분담 미적용 기준

- ① 제약사 제출 예상사용량<sup>15)</sup>을 기준으로 신청품의 도입후 절대재정 소요금액<sup>16)</sup>은 1차년도에 약 █원, 4차년도에 약 █원이며, 신청품 도입 후 비교약제 everolimus의 대체로 인한 재정영향은 1차년도 약 █원, 4차년도 약 █원 증가될 것으로 예상됨<sup>17)</sup>.
- ② █

##### 2) 위험분담 적용 기준

- 제약사 제출 산출 방법(감소율 보정)을 기준으로, 신청품 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도 약 █원, 4차년도 약 █원이 됨. 신청품 도입 후 비교약제 everolimus의 대체로 인한 재정영향은 1차년도 약 █원, 4차년도 약 █원 증가될 것으로 예상됨<sup>18)</sup>.

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

#### ○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국 약가집에 수재되어 있음.

## Reference

- 1) 기 결정신청( [REDACTED] ) 당시 심의결과임.
- 2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e, 2015> chapter 63. Cancer of the Kidney
- 3) The Washington Manual® Hematology and Oncology Subspecialty Consult, 4e, 2016> chapter 18. Chemotherapy
- 4) Abeloff's Clinical Oncology, Fifth Edition, 2014> chapter 82: Cancer of the Kidney
- 5) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e, 2018> chapter 67: Pathway-Targeted Therapies: Monoclonal Antibodies, Protein Kinase Inhibitors, and Various Small Molecules
- 6) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e, 2017> chapter 127: Cancer Treatment and Chemotherapy
- 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (version 2.2019, September 17, 2018)
- 8) Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2016
- 9) 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.
- 10) Choueiri TK et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1814-23.
- 11) 눈가립된 방사선 검토 독립위원회(independent radiology review committee)에 의해 평가되었으며, 일차 분석은 무작위 배정된 첫 375명의 환자 중에서 실시됨.
- 12) 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
- 13) [REDACTED]
- 14) 동 재정소요금액은 요양급여비용 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 15) 제약사 제출 예상 사용량([REDACTED])

함량	1차년도	2차년도	3차년도	4차년도
60mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
40mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

- 16) 위험분담 계약기간은 기본 4년(3년+평가기간 1년)으로 하되 특히만료 시점 등 구체적 사정을 감안하여 5년까지 가능하도록 운영
- 17) 재정증감 = [REDACTED]
- 18) 재정증감 = [REDACTED]