

인라이타정1,5밀리그램(한국화이자제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 엑시티닙 5mg, 1mg
제형 및 성상	5mg: 빨간색 삼각형 모양의 필름코팅정제 1mg: 빨간색 타원형 모양의 필름코팅정제
효능·효과	이전 한 가지 전신요법 치료에 실패한 진행성 신세포암 성인에게 이 약의 권장 개시용량은 5 mg 1일 2회 경구 투여임. 이 약은 음식과 관계없이 복용할 수 있으며, 약 12시간 간격으로 복용함. 정제를 형태 그대로 물과 함께 삼켜 복용하여야 함. 환자가 이 약 복용 후 구토하였거나 복용을 잊은 경우, 추가 용량을 복용해서는 안 됨. 다음 처방 용량은 기존 복용시간에 그대로 복용해야 함.
용법·용량	용량 조절 환자 개개인에서의 안전성과 내약성에 근거하여 투여용량의 증량 또는 감량이 권장됨. 치료기간 동안 적어도 연속 2주간 2등급을 초과하는 이상반응(이상반응 표준 용어 기준 Common Toxicity Criteria for Adverse Events [CTCAE]에 따름)이 없고, 정상 혈압을 유지하고 있으며, 고혈압 치료제를 복용하지 않는 환자는 용량을 증량할 수 있음. 5 mg 1일 2회 투여에서 증량이 권장되면, 7 mg 1일 2회 투여로 증량 가능하며, 동일한 기준에 따라 최대 10 mg 1일 2회 투여까지 추가 증량할 수 있음. 치료기간 동안 일부 이상반응의 조절을 위해 이 약 치료의 일시적 또는 영구 중단 및/또는 용량 감량이 필요할 수 있음. 일반적으로, CTCAE 3등급의 이상반응 발생 시, 이 약을 한 단계 낮은 용량으로 감량하며, 4등급 이상반응 발생 시는 이상반응이 2등급 이하로 회복될 때까지 이 약 치료를 일시 중단한 후, 한 단계 낮은 용량에서 재시작함. 만약 5mg 1일 2회 투여에서 감량이 필요할 경우, 3 mg 1일 2회 투여로 감량이 권장됨. 만약 추가 감량이 필요할 경우, 2 mg 1일 2회 투여까지 감량할 수 있음.
의약품 분류	전문약품 / 항악성종양제 (04210)
품목허가일	2012년 8월 22일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾

- 신장에서 발생하는 종양은 발생하는 위치에 따라 신실질에서 발생하는 종양과 신우에서 발생하는 신우암으로 구분하며, 일반적으로 신장암이라고 하면 신실질에서 발생하는 악성 종양인 신세포암을 의미함.
 - 종양암등록본부에서 발표한 2014년 암 현황에 따르면, 신장암 전체 유병자수는 31,610명(2.2%, 9위), 발생자수 4,471명(발생률 11위)이었음.
 - 발생자수 중 원격(distant)인 경우가 11.3%였으며, 원격전이가 없어서 수술을 받은 환자중 약 20% 정도가 재발한다고 알려져 있음. 5년 상대생존율은 원격인 경우 13.9%임.
- 신세포암은 조직학적 분류에 따른 세포형에 따라 각기 다른 임상 양상을 보이고, 치료에 따른 반응도 각각 다름.
 - WHO기준 및 UICC/AJCC에 따라 투명세포형 신세포암, 유두상 신세포암, 혈색소 신세포암, 집뇨관 신세포암, 상세 불명으로 구분되며, 이 중 투명세포형 신세포암은 전체 신세포암의 70~80%를 차지함
- 진행된 또는 전이성 신세포암의 예후는 불량하며, 이전에 VEGF 표적 치료를 받은 적이 있는 진행성 신세포암 환자가 치료를 받지 않을 경우 생존기간은 1년 미만임.

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) 국가암등록사업 연례 보고서(2014년 암등록통계), 2016.12.

(2) 약제 특성⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾

- 신청품은 tyrosine kinase inhibitor (TKI)로서, 종양의 성장과 혈관 형성, 병리학적 골 재형성, 약물 내성 및 암의 전이성 진행에 관여하는 티로신 키나제(RTKs)를 저해하는 저분자임.
- 신청품은 기존의 1세대 VEGFR 저해제 대비 50-450배 potent한 2세대 경구 TKI 제제이며, VEGFR 1,2,3을 동시에 억제함.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾에 수록되어 있으며, 임상진료지침¹⁵⁾¹⁶⁾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 임상진료지침¹⁷⁾에 따르면, 신청품, cabozantinib, nivolumab, lenvatinib+everolimus가 category 1으로 권고되고 있으며, 이 중 cabozantinib, nivolumab이 preferred로 언급되어 있음. Everolimus, sorafenib, sunitinib, pazopanib은 category 2A로 권고함.
 - ESMO 임상진료지침에서는 cytokine 치료 이후로 사용하는 axitinib은 level IIA, TKI 이후 사용하는 axitinib은 IIB로 권고하고 있음¹⁸⁾.

(4) 임상시험 결과

- 이전에 VEGFR 표적치료를 받고 진행된 진행성 신세포암 환자를 대상으로

9) 「인라이타정」, 식품의약품안전처 허가사항

10) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e, 2018 chapter 67: Pathway-Targeted Therapies: Monoclonal Antibodies, Protein Kinase Inhibitors, and Various Small Molecules

11) Stukalin I et al. Contemporary Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. Oncol Rev. 2016 Jul 1;10(1):295.

12) Abeloff's Clinical Oncology, Fifth Edition, 2014> chapter 82: Cancer of the Kidney

13) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e, 2018> chapter 67: Pathway-Targeted Therapies: Monoclonal Antibodies, Protein Kinase Inhibitors, and Various Small Molecules

14) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e, 2017> chapter 127: Cancer Treatment and Chemotherapy

15) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (version 3.2018, February 6, 2018)

16) Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2016.

17) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (version 2.2018, November 30, 2017)

18) Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2016.

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 결과¹⁹⁾,

- 무진행 생존기간은 cabozantinib이 모든 타 치료제 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였음²⁰⁾.
 - 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)
 - 전체생존기간에서 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 결과²¹⁾,
- 신청품은 pazopanib과 PFS 비교 시 통계적으로 유의한 개선을 보였으며 (HR=0.64; 95% CI 0.42-0.98), sorafenib과 비교 시에도 통계적으로 유의한 개선을 보임.(HR=0.67; 95% CI 0.54-0.81)
- [AXIS-1]²²⁾ 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 4.4 개

19) Billy, 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

20) 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 제한점이 있다고 언급되어 있음.

21) Henry et al. Indirect comparisons of efficacy and safety between seven newer targeted agents for metastatic renal cell carcinoma: A network meta-analysis of randomized clinical trials. Molecular clinical oncology

22) 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

월로 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)이었으며, 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%), 수족증후군(51%), 고혈압(30%)으로 나타남. Grade 3이상의 이상반응으로 신청품은 고혈압(17%)이 제일 많이 나타났고 sorafenib 투여군은 수족증후군(17%)이 많이 나타남.

(5) 학회의견²³⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾

- 신청품은 대규모 3상 임상을 통하여 sorafenib 대비 PFS 및 객관적 반응률의 유의한 개선을 입증하였고, 안전성 프로파일 또한 sorafenib보다 양호한 것으로 보고되었으며 이러한 3상 임상결과를 바탕으로 NCCN, ESMO 가이드라인 등에서도 높은 수준으로 권고가 되고 있어 국내 진행성 신세포암의 치료에 있어서도 반드시 필요한 옵션으로 고려가 될 것이라는 의견임.

23) 대한비뇨기종양학회()

24) 대한종양내과학회()

25) 대한비뇨기과학회()

26) 대한항암요법연구회()

27) 대한암학회()

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

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

(7) 급여기준 검토결과

- 암질환심의위원회(일자: 2018년 4월 7일)

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

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 독일, 스위스, 영국, 프랑스, 이탈리아에 수재되어 있음.
- 제외국 평가결과
 - 신청품은 NICE, PBAC, pCODR, SMC에서 급여 권고됨.