

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

Everolimus 5mg/정, 10mg/정

(아피니토정 한국노바티스)

제형, 성분·함량 :

- 1정 중 Everolimus 5mg, 10mg

효능 효과 :

- VEGF (Vascular endothelial growth factor) 표적요법 (수니티닙 또는 소라페닙)의 치료에 실패한 진행성 신장세포암

약제급여평가위원회 심의 일

2010년 제6차 약제급여평가위원회 : 2010년 6월 24일

2010년 제7차 약제급여평가위원회 : 2010년 7월 22일

2010년 제13차 약제급여평가위원회 : 2010년 11월 18일

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

가. 평가 결과

□ 1차 심의결과(2010년 7차 약제급여평가위원회)

○ 조건부 비급여

- 신청품은 “VEGF (Vascular endothelial growth factor) 표적요법 (수니티닙 또는 소라페닙)의 치료에 실패한 진행성 신장세포암”에 사용하는 약제로 교과서 및 임상문헌에 따르면 VEGF 표적요법의 치료 실패 후 무진행생존기간(progression-free survival)을 유의하게 연장시키나, 대체약제 대비 소요비용이 고가로 비용효과성이 불분명하여 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 산술평균가로 환산된 금액(■■■■원) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음

□ 최종결과

○ 제약사가 ■■■원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음

※ 2010년 제 13차 약제급여평가위원회 평가결과: 기심의유지(조건부 비급여)

- 신청품은 “VEGF (Vascular endothelial growth factor) 표적요법 (수니티닙 또는 소라페닙)의 치료에 실패한 진행성 신장세포암”에 사용하는 약제로 교과서 및 임상문헌에 따르면 VEGF 표적요법의 치료 실패 후 무진행생존기간(progression-free survival)을 유의하게 연장시키나, 대체약제 대비 소요비용이 고가로 비용효과성이 불분명하여 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 산술평균가로 환산된 금액(■■■■원) 이하를 수용할 경우, 급여의 적정성이 있음

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “VEGF (Vascular endothelial growth factor) 표적요법 (수니티닙 또는 소라페닙)의 치료에 실패한 진행성 신장세포암”에 허가받은 약제로, 대상 질환은 희귀 질환에 해당하지 않으며, 진행성 신장세포암에 면역요법 (aldesleukin(IL-2), IL-2 + interferon- α , IL-2 + interferon- α + fluorouracil-5 등)이 급여되고 있으므로, 대체가능성을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 선택적 mTOR¹) 저해제로서 VEGF(Vascular endothelial growth factor) 표

적요법 (수니티닙 또는 소라페닙)의 치료에 실패한 진행성 신장세포암 환자의 치료에 사용하도록 추천되고 있음²⁾³⁾⁴⁾

- Everolimus는 VEGF(Vascular endothelial growth factor) 표적요법 (수니티닙 또는 소라페닙)의 치료에 실패한 진행성 신장세포암 환자의 치료에 Category 1으로 권고됨²⁾⁴⁾.
- VEGF-TKI 치료 중 혹은 중단 후 6개월 이내 암이 진행된 18세 이상 전이성 투명세포형 신장세포암(metastatic clear cell renal cell carcinoma)환자(n=410)를 대상으로 위약대조, 이중맹검, 3상 임상시험⁵⁾을 수행한 결과,
 - Progression-free survival(PFS)은 everolimus 군에서 유의하게 연장되었으며 (hazard ratio 0.30, 95% CI 0.22-0.40; p<0.001) median PFS는 everolimus 군이 4.0개월(95% CI 3.7-5.5)과 위약군이 1.9개월(95% CI 1.8-1.9)이었음.
 - Overall survival 분석 시점에서의 placebo 군의 median OS는 8.8개월(95% CI 7.9-not available)이었으나 Everolimus 군의 median OS는 아직 도달하지 않음. 두 군 간의 OS에는 유의한 차이가 없었는데(hazard ratio 0.83, 95% CI 0.50-1.37; p=0.23) 이것은 crossover 허용으로 인한 confounding 때문으로 제시됨
 - 이상반응 발생율은 주로 grade1 또는 2였고, 두 군 모두에서 grade 3, 4의 비율은 낮았으며 everolimus 군에서 stomatitis(Grade3 3% vs 0%, p=0.03), infections(Grade3 2%, Grade4 1% vs 0%, 0%, p=0.03), non-infectious pneumonitis(Grade3 3% vs 0%) 발생이 placebo 군에 비해 높았음

○ 비용 효과성

- “VEGF (Vascular endothelial growth factor) 표적요법 (수니티닙 또는 소라페닙)의 치료에 실패한 진행성 신장세포암”으로 허가받은 약제는 등재되어 있지 않으나, 가이드라인⁶⁾에서 1차 치료에 실패한 진행성 신장세포암의 2차 치료제로서 추천되며, 보험급여 되고 있는 면역요법을 신청품의 대체약제(요법)로 선정함⁷⁾⁸⁾.
- 다만, IFN-α 단독요법은 효과가 떨어지고⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾ 사용이 많지 않은 점을 고려하여 IFN-α 단독요법을 제외하며¹²⁾ ■■■■■ 신청품의 1일 소요비용은 ■■■■■ 원으로, 대체약제(요법)의 1일 투약비용인 ■■■■■ 원¹³⁾보다 고가임.
 - 면역요법과는 직접 및 간접 비교자료가 없어 상대적 임상적 유용성이 불분명하고 제약사에서 경제성을 입증하는 자료를 제출하지 않았으므로 비용효과성이 불분명함.
 - 대체약제 산술평균가를 반영한 신청약제의 단위비용은 ■■■■■ 원/10mg/정, ■■■■■ 원/5mg/정¹⁴⁾임.

○ 재정 영향¹⁵⁾

- 제약사 제출 예상사용량 기준, 신청품의 도입 후 절대 재정 소요비용¹⁶⁾은 1차년도에 약 ■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■으로 예상됨.
- 대체약제 산술평균가로 환산된 가격기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁷⁾은 1차년도에 약 ■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■ 원으로 예상됨.
 - 대체약제 regimen에 따라 재정증분이 변화할 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일의 약가집에 수재됨.

REFERENCE

- 1) mTOR(mammalian Target of Rapamycin)는 세포 기능에서 핵심적 역할을 하는 세포내 단백질로 영양감지기(nutrient sensor)로써 작용하여 인슐린 유사 성장인자(IGF), VEGF, 및 ErbB와 같은 Tyrosine kinase 핵심 수용체의 신호전달 하위단계를 조절하며, 또한 세포의 성장, 단백질의 합성, 자가포식작용, 혈관형성을 제어하는데도 관여함 (Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 8th, p1719)
- 2) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines on Kidney Cancer, version 2; 2010.
- 3) Escudier B., Kataja V.:Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up: Annals of Oncology: 2009;20(S4):81-82
- 4) 대한암학회■■■, 대한항암요법연구회■■■
- 5) Motzer RJ et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial, Lancet 2008;372(9637):449-56
- 6) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines on Kidney Cancer, version 2; 2010.
- 7) 건강보험심사평가원 공고 제2010-4호, 2010.02.12 시행, “신장암 현행 급여기준”
- 8) 대한암학회■■■, 대한비뇨기과학회■■■
- 9) David F.McDermott, Immunotherapy of Metastatic Renal Cell Carcinoma, Cancer May 15 2009
- 10) 김형곤. 진행된 신세포암에서 면역치료제의 역할:표적치료시대에서, 대한비뇨기종양학회지 제7권 3호 2009
- 11) Lori M. Minasian et al. Interferon Alfa-2a in Advacned Renal Cell Carcinoma: Treatment Results and Survival in 159 Patients With Long-Term Follow up, Journal of Clinical Oncology, Vol 11, No7(July), 1993
- 12) 신약 등 협상대상약제 세부평가기준1.3.2. 대체약제 가중평균가 산출방법 ※ 대체약제 가중평균가 산출시 위원회 별도 심의 사항 - 산출된 대체약제 가중평균가가 현저히 불합리하다고 판단되는 경우
- 13) 신장암 현행급여기준 (건강보험심사평가원 공고 제2010-4호, 2010.02.12 시행), 대한암학회■■■, 대한비뇨기과학회■■■
- 14) 약제급여평가위원회 세부평가기준 3.1.3 대체약제 가중평균가를 반영한 신청약제의 단위비용환산
- 15) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 16) 절대재정소요비용={제약사사용량(10mg사용량)×신청약가(■■■■)} + {제약사사용량(5mg사용량)×신

청약가()}, 제약사 제시 예상 사용량 기준
17)