

약제 급여 평가 위원회 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
- 약제 급여 평가 위원회 심의일**
 - 2010년 제7차 약제급여평가위원회 : 2011년 7월 22일**
 - 2011년 제6차 약제급여평가위원회 : 2011년 4월 21일**
 - 제 46차 암질환심의위원회 (일자: 2010년 4월 14일)

※ 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 “VEGF (Vascular endothelial growth factor) 표적요법 (수니티닙 또는 소라페닙)의 치료에 실패한 진행성 신장세포암”에 허가받은 약제로, 무진행생존기간 (progression-free survival)을 위약대비 유의하게 연장시키며 대체약제보다 열등하다고 보기 어렵고 투약비용이 대체약제 보다 저렴하므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2010년 제7차 약제급여평가위원회평가결과: 조건부 비급여

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) 표적요법 (수니티닙 또는 소라페닙)의 치료에 실패한 진행성 신장세포암 환자의 치료에 사용하도록 추천되고 있음²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾
- 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 임상시험⁶⁾을 수행한 결과,
 - Progression-free survival(PFS)은 everolimus군에서 위약군보다 유의하게 연장되었으며(hazard ratio 0.30, 95% CI 0.22-0.40; p<0.001) median PFS는 Everolimus군이 4.0개월(95% CI 3.7-5.5)과 위약군이 1.9개월(95% CI 1.8-1.9)이었음.
 - Overall survival 분석 시점에서의 위약군의 median OS는 8.8개월(95% CI 7.9-not available)이었으나 everolimus군의 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 발생은 주로 grade 1 또는 2였고, 두 군 모두에서 grade 3, 4의 비율은 낮았으며 everolimus 군에서 stomatitis(Grade3 3% vs 0%, p=0.03), infections(Grade3 2% vs 0%, Grade4 1% vs 0%, p=0.03), non-infectious pneumonitis(Grade3 3% vs 0%) 발생이 placebo 군에 비해 높았음.
- 이미 보고된 문헌⁷⁾의 second interim analysis시점(2007.10 cutoff)에서 4.5개월 연장된 end of double blind treatment시점(2008.2 cutoff)의 환자(n=416)를 대상으로 update된 시험결과 및 second interim analysis시점(2007.10 cutoff)으로부터 13개월 후 시점(2008.11 cutoff)에서의 전체생존기간(OS), survival과 관련된 예후 인자(prognostic factors)를 분석한 문헌 검토결과⁸⁾,
 - Progression-free survival(PFS)은 everolimus군에서 위약군보다 유의하게 연장되었으며(hazard ratio 0.33, 95% CI 0.25-0.43; p<0.001) median PFS는 everolimus 군이 4.9개월(95% CI 4.0-5.8), 위약군이 1.9개월(95% CI 1.8-1.9)이었음.
 - Overall-survival(OS)은 두 군 간 유의한 차이가 없었으며(hazard ratio 0.87, 95%CI 0.65-1.15; p=0.162) median OS은 everolimus군이 14.8개월이고, 위약군이 14.4개월이었음.
 - Everolimus치료에 의한 감염위험은 everolimus군이 위약군에 비해 1.2배 높았으며, 두 군 모두에서 grade 3, 4의 비율은 낮았으며 everolimus 군에서 stomatitis (Grade3 4%, Grade4 <1% vs 0%,0%), infections(Grade3 7%, Grade4 3% vs 1%,0%), non-infectious pneumonitis(Grade3 4% vs 0%) 발생이 위약군에 비해 높았음.

○ 비용 효과성

- “VEGF (Vascular endothelial growth factor) 표적요법 (수니티닙 또는 소라페닙)의 치료에 실패한 진행성 신장세포암”으로 허가받은 약제는 등재되어 있지 않으나, 가이드라인⁹⁾¹⁰⁾에서 1차 치료에 실패한 진행성 신장세포암의 2차 치료제로서 추천되며, 보험급여 되고 있는 면역요법을 신청품의 대체약제(요법)로 선정함¹¹⁾¹²⁾¹³⁾.
- 신청품은 대체약제 대비 열등하다고 보기 어렵고, 신청품의 1일 소요비용은 [] 원으로, 대체약제(요법)의 1일 투약비용 []¹⁴⁾보다 저가에 해당함¹⁵⁾.

○ 재정 영향¹⁶⁾

1) 신청약가 기준

- 제약사 제시 예상사용량 기준, 신청품의 도입 후 절대 재정 소요비용¹⁷⁾은 1차년도에 약 [] 원, 3차년도에 약 [] 원으로 예상되고, 신청품 등재 후 10mg을 기준으로 대

체약제(요법)¹⁸⁾을 대체시 1차년도에 약 [] 원, 3차년도에 약 [] 원이 감소될 것으로 예상되며, 5mg의 사용량, 대체약제의 regimen에 따라 재정증분이 변화할 수 있음.

○ 제외국 등재현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일, 프랑스, 스위스의 약가집에 수재됨.

Reference

- 1) mTOR(mammalian Target of Rapamycin) (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; 2011.
- 3) Escudier B., Kataja V.:Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up: Annals of Oncology: 2010;21(S5):v137-v139
- 4) B. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al. European Association of Urology Guidelines: Renal Cell Carcinoma: European Association of Urology; 2010
- 5) 제46차 암질환심의위원회([]), 대한항암요법연구회([])
- 6) Motzer RJ et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet. 2008 Aug 9;372(9637):449-56.
- 7) Motzer RJ et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet. 2008 Aug 9;372(9637):449-56.
- 8) Motzer RJ et al. Phase 3 Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell Carcinoma : Final Results and Analysis of Prognostic Factors. Cancer. 2010 Sep 15;116(18):4256-65.
- 9) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines on Kidney Cancer, version 2; 2010.
- 10) B. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al. European Association of Urology Guidelines: Renal Cell Carcinoma: European Association of Urology; 2010
- 11) 건강보험심사평가원 공고 제2010-4호, 2010.02.12 시행, 신장암 현행급여기준
- 12) 대한암학회([]), 대한비뇨기과학회([])
- 13) []
- 14) 신장암 현행급여기준 (건강보험심사평가원 공고 제2010-4호, 2010.02.12 시행), 대한암학회([]), 대한비뇨기과학회([]) 근거한 regimen으로 검토된 바, 각 regimen별 청구량으로 가중평균할 수 없으므로, 대체약제 산술평균을 구함. 2010년 연간 가중평균가 반영.
- 15) 면역요법과는 직접 및 간접 비교자료가 없어 상대적 임상적 유용성이 불분명하고, 제약사에서 경제성을 입증하는 자료를 제출하지 않았으므로, 투약비용 비교대상에 해당함.
- 16) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 17) 절대재정소요비용= {제약사 예상사용량(10mg)×신청약가([]원/10mg)} + {제약사 예상사용량(5mg)×신청약가([]원/5mg)}, 제약사 제시 예상 사용량 기준
- 18) 대체로 인한 재정증감 = 제약사예상사용량(10mg)×{신청약가([]원/10mg)-대체약제 1일당 비용 환산가의 산술평균가([]원)}