

카보메틱스정20,40,60밀리그램(카보잔티닙)(입센코리아(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용								
심의 대상 구분	재결정신청								
주성분 함량	cabozantinib (S)-malate (as cabozantinib 20,40,60mg) 25.34, 50.69, 76.03mg								
제형 및 성상	20mg: 노란색의 원형 필름코팅정제 40mg: 노란색의 삼각형 필름코팅정제 60mg: 노란색의 타원형 필름코팅정제								
효능·효과	이전에 VEGF(Vascular endothelial growth factor) 표적요법의 치료 받은 적이 있는 진행성 신장세포암의 치료								
용법·용량	<ul style="list-style-type: none"> - 이 약을 이용한 치료는 항암제 투여에 숙련된 전문가에 의해 시작되어야 함. - 권장 투여용량은 1일 1회 60mg임. 이 약은 환자에게 더 이상 임상적 유의성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생하기 전까지 투여함. - 의심되는 이상반응 관리를 위해 일시적으로 이 약의 투여를 중단하거나 용량 감소가 요구될 수 있음(표 1 참조). <ul style="list-style-type: none"> ▪ 투여용량 감소가 필요한 경우, 이 약의 투여용량을 1일 40mg으로 감소시킨 후, 1일 20mg으로 감소시키는 것을 권장함. ▪ 투약 중단은 CTCAE 3등급 또는 그 이상의 독성, 또는 참을 수 없는 2등급 독성의 경우 권장됨. ▪ 투여용량 감소는 심각하거나 또는 견딜 수 없는 경우가 지속된다면 권장됨. - 만약 환자가 복용을 잊은 경우, 다음 복용 12시간 이내에 누락된 복용량은 투여하지 않아야 함. <p style="text-align: center;">표1: 약물이상반응 시 권장되는 용량 조정</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">약물이상반응 및 중증도</th> <th style="width: 50%;">용량 조정</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1등급 및 2등급 견딜 수 있으며 쉽게 관리되어지는 경우</td> <td>보통, 투여용량 조정은 필요하지 않음. 적절한 보조치료 추가를 고려함.</td> </tr> <tr> <td>2등급 견딜 수 없고 용량 감소 또는 보조치료로 관리될 수 없는 경우</td> <td>증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단함. 적절한 보조치료를 추가함. 투여용량을 줄여 재 시작하는 것을 고려함.</td> </tr> <tr> <td>3등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)</td> <td>증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단함. 적절한 보조치료를 추가함. 투여용량을 줄여 재시작함.</td> </tr> </tbody> </table>	약물이상반응 및 중증도	용량 조정	1등급 및 2등급 견딜 수 있으며 쉽게 관리되어지는 경우	보통, 투여용량 조정은 필요하지 않음. 적절한 보조치료 추가를 고려함.	2등급 견딜 수 없고 용량 감소 또는 보조치료로 관리될 수 없는 경우	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단함. 적절한 보조치료를 추가함. 투여용량을 줄여 재 시작하는 것을 고려함.	3등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단함. 적절한 보조치료를 추가함. 투여용량을 줄여 재시작함.
약물이상반응 및 중증도	용량 조정								
1등급 및 2등급 견딜 수 있으며 쉽게 관리되어지는 경우	보통, 투여용량 조정은 필요하지 않음. 적절한 보조치료 추가를 고려함.								
2등급 견딜 수 없고 용량 감소 또는 보조치료로 관리될 수 없는 경우	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단함. 적절한 보조치료를 추가함. 투여용량을 줄여 재 시작하는 것을 고려함.								
3등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단함. 적절한 보조치료를 추가함. 투여용량을 줄여 재시작함.								

구 분	내 용	
	<p style="text-align: center;">약물이상반응 및 중증도</p> <p>4등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)</p>	<p style="text-align: center;">용량 조정</p> <p>치료를 중단함. 적절한 의학적 치료를 제공함. 증상이 1등급 이하로 개선되면, 투여 용량을 줄여 재시작함. 증상이 개선되지 않는다면, 이 약의 투여를 영구 중단함.</p>
<p>주: 독성등급은 국가 암 연구소의 이상반응에 대한 공통용어기준 4.0판 (NCI-CTCAE v4)에 따름.</p>		
<p>의약품 분류</p>	<p>421, 항악성종양제</p>	
<p>품목허가일</p>	<p>2017년 9월 26일</p>	

나. 주요 내용

(1) 대상 질환 특성¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾

- 신장에서 발생하는 종양은 발생하는 위치에 따라 신실질에서 발생하는 종양과 신우에서 발생하는 신우암으로 구분하며, 일반적으로 신장암은 신실질에서 발생하는 악성 종양인 신세포암을 의미함.
 - 종양암등록본부에서 발표한 2015년 암 현황에 따르면, 신장암 전체 유병자수는 35,333명(2.2%,9위), 발생자수 4,555명(발생률 10위)이었음.
 - 발생자수 중 원격(distant)인 경우가 10.3%였으며, 원격전이가 없어서 수술을 받은 환자중 약 20% 정도가 재발한다고 알려져 있음. 5년 상대생존율은 원격인 경우 13.4%임.
- 신장암은 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 약 70~90%를 차지함
- 진행된 또는 전이성 신장암의 예후는 불량하며, 이전에 VEGF 표적 치료를 받은 적이 있는 진행성 신장암 환자가 치료를 받지 않을 경우 생존기간은 1년 미만임.

(2) 약제 특성¹⁰⁾¹¹⁾

- 신청품은 tyrosine kinase 억제제로, 종양의 성장과 혈관 형성, 병리학적 골재형성, 약물 내성 및 암의 전이성 진행에 관여하는 다중 수용체 티로신 키나제(RTKs)를 저해하는 저분자임.

- 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 2.2019, September 17, 2018)
- 7) Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2016 eUpdate-Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations(published 10 April 2017)
- 8) 대한종양내과학회(), 대한비뇨기종양학회(), 대한비뇨기과학회(), 대한항암요법연구회(), 대한암학회()
- 9) 국가암등록사업 연례 보고서(2015년 암등록통계), 2017.12.
- 10) 「카보메틱스정」 식품의약품안전처 허가사항
- 11) Stukalin I et al. Contemporary Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. Oncol Rev. 2016 Jul 1;10(1):295.

- 신청품은 다양한 키나아제를 저해하는 것으로 평가되며, 간세포 증식 인자 수용체(Hepatocyte growth factor receptor protein: MET) 및 혈관 내피 증식 인자(Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) 수용체의 저해제로 확인되었음. 또한 카보잔티닙은 GAS6 수용체(AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, 줄기 세포 인자 수용체(KIT), TRKB, Fms-유사 티로신 키나제-3(FLT3) 및 TIE-2와 같은 티로신 키나제를 저해함.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾에 수재되어 있으며, 임상진료지침¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾에서 '이전 치료에 실패한 신장암'의 치료제로 추천되고 있음.
 - 진행성 신장암의 1차 치료제로는 주로 VEGF-TKI인 sunitinib, pazopanib이 투여됨.
 - VEGFR 표적요법 시행 후 진행된 경우 cabozantinib, nivolumab, axitinib, lenvatinib+everolimus, everolimus 등을 사용할 수 있음.
 - NCCN 가이드라인²²⁾에 따르면, cabozantinib, nivolumab, axitinib이 category 1²³⁾으로 권고되며, cabozantinib, nivolumab은 preferred regimen²⁴⁾, axitinib은 other recommended regimen²⁵⁾으로 언급되어 있음. everolimus는 category 2A²⁶⁾, other recommended regimen으로 권고하고 있음.

12) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e, 2015> Chapter 63. Cancer of the Kidney

13) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e (2018)> Chapter 81. Renal Cell Carcinoma

14) The Washington Manual® Hematology and Oncology Subspecialty Consult, 4e, 2016> Chapter 18. Chemotherapy

15) Abeloff's Clinical Oncology, Fifth Edition, 2014> Chapter 82. Cancer of the Kidney

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

17) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e, 2017> Chapter 127. Cancer Treatment and Chemotherapy

18) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (version 2.2019, September 17, 2018)

19) Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2016 eUpdate-Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations(published 10 April 2017)

20) 신장암 진료지침(Clinical Guidelines on Renal Cell Carcinoma)(대한비뇨기종양학회, 2017)

21) European Association of Urology Oncology Guidelines

22) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (version 2.2019, September 17, 2018)

23) Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

24) Preferred intervention: Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability

25) Other recommended intervention: Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes

26) Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

- ESMO 가이드라인²⁷⁾에 따르면, 2차 치료시 표준요법으로 nivolumab, cabozantinib을 I A²⁸⁾로, 옵션으로 axitinib, everolimus를 II B²⁹⁾로 권고하고 있음.

(4) 임상시험 결과

- (체계적문헌고찰 및 메타분석) 이전에 VEGFR 표적 치료를 받은 환자를 대상으로 신장암과 everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib, best supportive care의 무진행생존율(PFS)과 전체생존율(overall survival)을 비교평가하기 위한 체계적 문헌 고찰 및 메타분석³⁰⁾을 수행한 결과(5개의 RCT)³¹⁾,
 - 무진행 생존기간은 cabozantinib이 타 치료제 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 결과³²⁾,
 - 일차 평가지표인 무진행생존기간(mPFS)³³⁾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)³⁴⁾.

27) Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2016
eUpdate-Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations (Published: 10 April 2017. Authors: ESMO Guidelines Committee)

28) Levels of evidence I: Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
Grades of recommendation A: Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended

29) Levels of evidence II: Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
Grades of recommendation B: Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended

30) Bayesian network meta-analysis was implemented with the following five parametric survival functions: log-normal, log-logistic, Weibull, Gompertz, exponential distributions.

31) 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.

32) Choueiri TK et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1814-23.

33) 눈가림된 방사선 검토 독립위원회(independent radiology review committee)에 의해 평가되었으며, 일차 분석은 무작위 배정된 첫 375명의 환자 중에서 실시됨.

- 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.

(5) 학회 의견³⁵⁾

- 관련 학회의견에 따르면, 신장암 환자의 치료성적 개선에 대한 미충족 수요가 높으며, 신청품은 급여 인정되는 약제(everolimus)와 비교시 통계적으로 유의한 반응율, 무진행 생존기간 및 전체 생존기간의 향상이 입증된 약제라는 의견임.
- 신청품의 경우 종양반응 속도가 타약제 대비 빠른 편이어서 신속하게 종양 조절이 필요한 경우나 급속히 진행하는 경우 더 적합할 것으로 예상됨.

(6) 진료상 필수 여부: 해당 없음

- 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.

(7) 급여기준 검토결과(암질환심의위원회, 2018년 1월 24일)

13. 신장암(kidney cancer)				
[2군 항암제 단독 또는 병용요법]				
연번	항암요법	투여대상	투여단계	투여요법
10	cabozantinib	투명세포암(clear cell carcinoma)으로 이전에 VEGFR TKI 치료에 실패한 진행성, 전이성	2차이상	s

34) 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

35) 대한종양내과학회(), 대한비뇨기종양학회(), 대한비뇨기과학회(), 대한항암요법연구회(), 대한암학회()

(8) 제외국 약가집 수재현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 프랑스, 독일, 이태리, 영국 5개국의 약가집에 수재되어 있음.
- 제외국 평가 결과
 - NICE, SMC, PBAC에서는 급여권고 하고 있으며 pCODR(캐나다)은 평가 진행중임.