[붙임]

약제 요양급여의 적정성 평가결과

tremelimumab 0.3g(20mg/mL)

(이뮤도주(트레멜리무맙), 한국아스트라제네카(주))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1바이알(15mL) 중 tremelimumab 300mg

☐ **효능 · 효과**

- 진행성 또는 절제 불가능한 간세포암 성인 환자의 1차 치료로서 더발루맙과의 병용요법

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2025년 제9차 약제급여평가위원회: 2025년 9월 4일

2025년 제11차 약제급여평가위원회: 2025년 11월 6일

- 암질환심의위원회 심의일: 2024년 11월 13일[1)]

※ 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

▢ 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “진행성 또는 절제 불가능한 간세포암 성인 환자의 1차 치료로서 더발루맙과의 병용요법”에 허가받은 약제로, 대체요법과 신청품 병용요법의 직접비교가 없는 등 효과 비교에 불확실성이 있으나 전체 생존기간 등의 간접비교 결과 및 가이드라인 등 고려 시 임상적 유용성이 열등하다고 보기 어려우며, 대체요법 대비 소요비용이 저렴하여 비용 효과적이므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “진행성 또는 절제 불가능한 간세포암 성인 환자의 1차 치료로서 더발루맙과의 병용요법”에 허가받은 약제로, 현재 atezolizumab+bevacizumab 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “진행성 또는 절제 불가능한 간세포암 성인 환자의 1차 치료로서 더발루맙과의 병용요법”에 허가받은 약제로, 면역관문억제제로서 T-세포에 발현하는 cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4(CTLA-4) 억제제임.

- 교과서[2]에서 신청품은 절제 불가능한 간세포암 환자의 1차 전신치료로 신청품과 durvalumab 병용요법, durvalumab 단독요법, sorafenib을 비교한 3상 임상시험에 대한 언급이 있음.

- 임상진료지침[3][4][5][6]에서 간세포암의 1차 전신치료로 신청품 + durvalumab 병용요법을 권고하고 있음.

- **[HIMALAYA]**[7] 이전에 전신치료 경험이 없는 간세포암 환자를 대상으로 신청품군(STRIDE[8], n=393)과 durvalumab군(n=389), 대조군(sorafenib, n=389)으로 1:1:1 무작위 배정[9]하여 수행한 다기관, 다국가, 공개라벨, 3상 임상시험 결과[10],

  - 1차 평가지표인 전체 생존기간 중앙값은 신청품군 16.43개월(95% CI 14.16-19.58)로 대조군 13.77개월(95% CI 12.25-16.13) 대비 유의한 생존기간 개선을 보임(HR 0.78; 96.02% CI 0.65-0.93; p=0.0035).

  - 주요 2차 평가지표인 durvalumab군과 대조군의 전체 생존기간에 대한 비열등성(noninferiority)은 위험비 0.86(95.67% CI 0.73-1.03)으로 비열등성 마진 신뢰구간 상한 1.08로 비열등성은 입증하였으나 우월성은 입증하지 못함(p=0.0674).

✓ durvalumab군의 전체 생존기간 중앙값은 16.56개월(95% CI 14.06-19.12)임.

- 2차 평가지표인 무진행 생존기간 중앙값은 신청품군 3.78개월(95% CI 3.68-5.32), 대조군 4.07개월(95% CI 3.75-5.49)로 위험비 0.90(95% CI 0.77-1.05)이나 통계적으로 유의한 개선을 입증하지 못함.
- 안전성 평가결과, 이상반응은 신청품군 97.4%(378명), 대조군 95.5%(357명) 발생하였으며, grade 3 이상 이상반응은 STRIDE군 50.5%(196명), 대조군 52.4%(196명) 발생함.

- **[HIMALAYA 4yr f/u]**[11] HIMALAYA 3상 임상시험에 참여한 이전 전신치료 경험이 없는 절제 불가능한 간세포암 환자에 대한 4년 장기관찰연구 결과[12], 전체 생존기간 위험비 0.78로 primary analysis와 유사한 결과를 보임(95% CI 0.67-0.92; p=0.0037).
  - 48개월 시점 생존률: 신청품군 25.2%, sorafenib군 15.1%
  - (안전성) 심각한 이상반응(Serious AEs)은 STRIDE군 41.2%(160명), sorafenib군 29.7%(111명) 발생하였으며, 심각한 치료연관 이상반응(treatment-realated AE, TRAE)는 STRIDE군 17.5%(68명), sorafenib군 9.6%(36명)으로 primary analysis 이후 새로운 심각한 TEAE는 발생하지 않음.

- **[HIMALAYA 5yr f/u]**[13] HIMALAYA 3상 임상시험에 참여한 환자에 대한 5년 생존 업데이트 결과[14], 60개월 시점 생존률은 신청품군 19.6%, 대조군 9.4%였음(HR 0.78, 95% CI 0.67－0.92; p=0.0037)

- **[HIMALAYA Asian subgroup]**[15] 일본을 제외[16]한 HIMALAYA 임상연구에 등록한 아시아[17] 환자(n=479) 대상으로, 신청품군(STRIDE군, n=156), durvalumab군(n=167)과 대조군(sorafenib군, n=156)으로 1:1:1 무작위 배정[18]한 하위그룹 분석 결과[19],
  - (유효성 평가지표) 전체 생존기간 중앙값은 신청품군 16.5개월(95% CI 12.6-22.1)로 대조군 11.8개월(95% CI 9.4-14.7) 대비 개선을 보임(HR 0.68; 95% CI 0.52-0.89)
    ✓ 36개월 시점 생존률은 신청품군 32.2%, 대조군 17.3%임.
    ✓ 객관적 반응률(미확인 반응 포함)은 신청품군 28.2%, 대조군 9.0%임.

- 관련 학회[20]에서는 신청품 + durvalumab 병용요법은 3상 임상연구에서 소라페닙 대비 유의하게 생존기간을 연장시켰으며, 국내 및 해외 가이드라인에서 atezolizumab + bevacizumab 병용요법과 함께 국소치료가 불가능한 진행성 간세포암에서 1차 치료로 동등하게 권고되는 약제라는 의견임. 특히, bevacizumab의 기전적 특성으로 atezolizumab + bevacizumab 치료를 받지 못하는 출혈 고위험 환자에게 보다 안전하게 사용할 수 있는 약제라는 의견임.
- 급여기준 검토결과, 간암에 1차 치료로 신청요법 Tremelimumab + Durvalumab 병용요법이 Atezolizumab + Bevacizumab 병용요법을 대체 가능하며, 일부 Atezolizumab + Bevacizumab 병용요법에 부적합한 환자군에 사용 가능하므로 이에 교과서 및 가이드라인, 허가 임상논문,

학회의견 등을 고려하여 급여기준을 설정함.

○ 비용 효과성

- (대체약제) 현행 급여기준, 교과서 및 가이드라인, 학회의견 등을 고려하여 신청품의 대체약제로 atezolizumab + bevacizumab 병용요법을 선정함.
- (소요비용)
- (위험분담제)

○ 재정 영향[21]

- 제약사 제출 예상 사용량[22]을 기준으로 신청품 도입 후 절대재정소요금액[23](병용약제 포함)은 표시가 기준 1차년도 약 원, 3차년도 약 원이며, 실제가 기준 1차년도 약 원, 3차년도 약 원이고, 대체약제의 대체로 인해 재정소요금액이 실제가 기준 1차년도 약 원, 3차년도 약 원 절감될 것으로 예상됨[24].

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여횟수, 시장 점유율[25] 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 7개국(미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본)[26] 약가집에 수재되어 있음.

References

1) 신청품은 재결정신청 된 품목으로 기결정신청(2024.6.5.) 시 암질환심의위원회(2024.11.13.)에서 논의됨.
2) Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer, 12e. 2023. Chapter 36. Cancer of the Liver.
3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatocellular Carcinoma. Version 1. 2025.
4) Gordan JD et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2024; 42(15):1830-1850.
5) 2022 간세포암종 진료 가이드라인. 대한간암학회/국립암센터. 2022.
6) Reig M, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. Journal of Hepatology. 2022;76:681-693.
7) Abou-Alfa GK et al. Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evid. 2022 Jun 6;1(8);EVIDoa2100070.
8) Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab
9) STRIDE군, durvalumab군, T75+D(75mg tremelimumab 4주기 투여+durvalumab)군, sorafenib군으로 1:1:1:1 무작위 배정이 설계되었으나, 이후 계획 변경으로 T75+D군 등록이 중단됨. 최종적으로 STRIDE군, durvalumab군, sorafenib군으로 1:1:1 무작위 배정되었으며(유효성 분석은 ITT population 분석), T75+D군 등록 종료 전 무작위 배정된 인원 155명은 안전성 분석에 포함됨.
10) 관찰기간 중앙값은 신청품군 33.18개월, 대조군 32.23개월임.
11) Sangro B et al. Four-year overall survival update from the phase Ⅲ HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Ann Oncol. 2024 May;35(5):448-457.
12) 관찰기간 중앙값 STIRIDE군 49.12개월(95% CI 46.95-50.17), sorafenib군 47.31개월(95% CI 45.08-49.15) (data cut-off 2023.1.23. 기준)
13) Rimassa L, et al. Five-year overall survival update from the HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable HCC. Journal of Hepatology, 2025 Oct;83:899-908.
14) 관찰기간 중앙값 STIRIDE군 62.49개월(95% CI 59.47-64.79), sorafenib군 59.86(95% CI 58.32-61.54) (data cut-off 2024.3.1. 기준)
15) Lau G, et al. Outcomes in the Asian subgroup of the phase III randomised HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2025;82:258-267.
16) 간세포암(HCC)의 병인*에서 일본과 서구 국가 간 유사성이 있기 때문에, 본 분석에서는 일본을 아시아 하위그룹에서 제외됨.
    * 아시아 대부분 지역에서 간세포암의 주요 병인은 HBV가 우세한 반면, 서구국가와 일본은 HCV 또는 비바이러스성 병인이 흔함
17) 홍콩, 인도, 한국, 대만, 태국, 베트남
18) 무작위 배정은 대혈관 침범 여부(있음 또는 없음), 간질환의 병인(HBV, HCV 중 하나만 해당, 또는 기타/비바이러스성), 그리고 ECOG 수행 능력 점수(0 또는 1)에 따라 층화됨.
19) data cut-off: 2021.8.27., 관찰기간 중앙값: STIRDE군 32.2개월, durvalumab군 29.3개월, 대조군 30.0개월
20) 대한항암요법연구회( ), 대한간암학회( ), 대한종양내과학회( )
21) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
22) 제약사 제출 예상 환자 수는 1차년도 약 명, 3차년도 약 명이며(시장점유율 약 % 반영), 이에 따른 제약사 제출 예상 사용량

	1차년도(2026)	2차년도(2027)	3차년도(2028)
이뮤도주 300mg (vial)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
임핀지주 500mg (vial)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

※ 신청품 병용요법 3상 임상시험(HIMALAYA)의 PFS 생존곡선에 대한 모수적 추정값을 이용하여 예상 사용량을 산출함.

23) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가

24) 재정증감액 = 신청품 병용요법 절대재정 소요금액 - 대체약제 절대재정 소요금액

※ 대체약제 3상 임상시험(IMbrave150)의 PFS 생존곡선에 대한 모수적 추정값을 이용하여 예상 사용량을 산출함.

	1차년도(2026)	2차년도(2027)	3차년도(2028)
atezolizuamb 1200mg (vial)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
bevacizumab 400mg (vial)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
bevacizumab 100mg (vial)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

25) 암질환심의위원회 심의결과, 학회의견 및 제외국 평가 등 참조 시, 대체약제인 atezolizumab + bevacizumab 병용요법에 부적합한 일부 환자군에 미충족 수요가 클 것으로 판단되며, 이에 따른 시장점유율 불확실성이 큼.

26) 캐나다의 경우 약가 확인 사이트에서 신청품의 약가를 확인할 수 없어 A8 조정평균가 산출 시 제외함.