

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

bevacizumab 25mg/ml

(아바스틴주 400mg, 100mg, (주)한국로슈)

☐ 제형, 성분·함량 :

- 1ml 중 bevacizumab 25mg(4ml, 16ml 병)

☐ 효능 효과 :

- 플루오로피리미딘계 약물을 기본으로 하는 화학요법과 병용하여 전이성 결장직장암 치료
- 전이성 유방암 환자에 1차 요법제로 파클리탁셀과 병용투여
- 수술이 불가능한 진행성, 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포폐암의 1차 요법제로 platinum 계 약물을 기본으로 하는 화학요법제와 병용투여
- 진행성 또는 전이성 신세포암의 1차요법제로 인터페론알파-2a 와 병용투여
- 이전 치료 후 진행성 질환인 교모세포종
- 진행성(FIGO stages IIIB, IIIC 및 IV) 상피성 난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 환자에게 front-line 요법제로 카보플라틴과 파클리탁셀 화학요법에 병용투여

☐ 약제급여평가위원회 심의일

2013년 제11차 약제급여평가위원회 : 2013년 11월 7일

- 암질환심의위원회 : 2013년 10월 16일, 2011년 10월 26일¹⁾

※ 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 “플루오로피리미딘계 약물을 기본으로 하는 화학요법과 병용하여 전이성 결장직장암 치료” 등에 허가받은 약제로, 직결장암에서 대체요법과 비교시 임상적 개선이 인정되나, 대체약제 대비 소요비용이 고가이고 경제성평가 결과 비용효과적이지 않음.
- 다만, 정부의 중증질환 보장성 강화 대책²⁾에 따라 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려 시 “신청품+FOLFIRI 요법”의 경우 제출된 비용효과비를 수용하여 급여로 함.
 - 직결장암에서 “신청품+FOLFOX 요법”, 비소세포폐암, 신세포암, 유방암, 교모세포종, 난소암(난관암, 원발성 복막암 포함)에서의 신청품과 관련된 투약비용은 대체요법보다 고가로 비용효과적이지 않으므로, 해당 적응증에 대하여는 약값전액 본인부담 하는 것으로 함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 대상 질환이 희귀질환 등에 해당하지 않으며, 현재 각 암종별 급여 가능한 요법이 공고되어 있으므로, 대체가능성을 고려 시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 humanized monoclonal antibody로 종양의 혈관생성에 중요하게 관여하는 VEGF(vascular endothelial growth factor)의 역할을 차단하는 약제임.
- 전이성 직결장암의 1차 요법으로 5-fluorouracil based chemotherapy 병용하여 투여, 재발성 혹은 전이성 non-squamous 비소세포폐암에 “paclitaxel+carboplatin”요법과 병용투여 하도록, 그 외 신청품 관련 요법으로 유방암, 신장암, 교모세포종, 난소암(난관암, 원발성 복막암 포함)에 우리나라 및 미국 FDA, 유럽 EMEA(교모세포종 제외)에 허가되었으며, 췌장암, 두경부암과 자궁경부암 등에도 임상연구가 진행된 바 있음.³⁾
- 전이성 직결장암 환자를 대상으로 진행한 임상시험 결과 신청품을 FOLFIRI 혹은 FOLFOX 등의 항암화학요법과 병용투여 시 유효한 효과를 나타냄에 따라 교과서 및 임상진료지침에서 전이성 직결장암에서 신청품과 기존의 항암화학요법과 병용투여 하도록 추천되고 있음.⁴⁾⁵⁾⁶⁾

- 신청품 관련 요법은 메타분석을 통하여 전이성 직결장암에서 1차요법으로서 PFS(HR, 0.72;95% CI, 0.66-0.78; $P<.00001$)와 OS(HR, 0.84;95% CI, 0.77-0.91; $P<.00001$)의 향상을 보임.⁷⁾
- 전이성 직결장암 환자(총 923명)를 대상으로 진행된 다기관, RCT, phase III 임상 연구(AVF2107g trial⁸⁾)에서 1차 요법제로 “IFL + placebo” 요법(411명)과 “IFL + bevacizumab” 요법(402명)을 투여한 결과,
 - ∴ primary endpoint인 OS가 15.6개월 vs. 20.3개월로 신청품군이 더 높게 나타났음(HR=0.66, $P<0.001$). Median duration of PFS는 6.2개월 vs. 10.6개월로 신청품군이 더 길게 나타났으며(HR=0.54, $P<0.001$), 반응율(response rate) 또한 34.8% vs. 44.8%로 신청품군이 더 길게 나타남($P=0.004$).
 - ∴ Grade 3, 4 adverse events 가 발생하는 빈도는 신청품군이 10% 정도 더 높게 나타났으며, 특히, 신청품군에서 grade 3 hypertension의 발생빈도가 높게 나타남 (“IFL+placebo” vs. “IFL+bevacizumab” = 2.3% vs. 11.0%, $P<0.01$).
- 아시아인(중국인)환자에 있어서 “mIFL”군(64명)과 “mIFL+bevacizumab”군(139명)의 효과를 비교한, 다기관, RCT, open-labelled, phase III, ARTIST 연구 결과⁹⁾,
 - ∴ co-primary endpoint 인 6개월-PFS rate는 “mIFL”군이 25.0%(95% CI, 14.4%-35.6%)였고 “mIFL+bevacizumab”군이 62.6%(95% CI, 54.5%-70.6%)로 더 높게 나타남.
 - ∴ “mIFL+bevacizumab”군은 median PFS($P<0.001$)가 8.3개월(95% CI, 7.4-8.9개월)로 “mIFL”군의 4.2개월(95% CI, 3.7-4.9개월)보다 연장된 결과를 보였으며, median OS가 18.7개월(95% CI, 15.8-19.6개월)로 “mIFL”군의 13.4개월(95% CI, 9.7-17.2개월)에 비하여 향상된 결과를 나타냄($P=0.014$).
 - ∴ 반응율은 “mIFL”군이 17%(95% CI, 8.4% - 27.7%), “mIFL+bevacizumab”군이 35%(95% CI, 27.5% - 43.5%; $P=0.013$)로 높은 결과를 나타냄.
 - ∴ Grade 3 이상의 이상반응은 “mIFL+bevacizumab”군이 69%로 “mIFL”군의 61%보다 다소 높게 나타났으며, 특히, hypertension의 경우 “mIFL”군은 나타나지 않은 반면, “mIFL+bevacizumab”군에서는 4% 환자가 나타남. Neutropenia 또한 “mIFL+bevacizumab”군이 33%로 “mIFL”군의 19%에 비하여 높게 나타남.
- BICC-C study¹⁰⁾에서는 이전에 치료받지 않은 전이성 직결장암 환자에게 1차 요법 시행에 대한 phase III, RCT, 2×2 study 로 다기관에서 진행되었으며, period 1에서는 FOLFIRI, mIFL 요법의 안전성과 효과를 비교하였고, period 2에서는 별도의 환자군을 모집하여 “FOLFIRI+bevacizumab” 요법과 “mIFL+bevacizumab” 요법의 안전성과 효과를 비교한 결과,
 - ∴ period 1에서 FOLFIRI군이 IFL군에 비하여 PFS가 높게 나타났으며(med.PFS : FOLFIRI vs. mIFL = 7.6개월 vs. 5.9개월, HR for disease progression or death = 1.51; 95% CI, 1.16 to 1.97), OS 또한 23.1개월 vs. 17.6개월로 FOLFIRI 군이 높게

나타났으나, 통계학적으로 유의하지는 않았음($P=0.09$). 반응율에 있어서 FOLFIRI는 47.2%, mIFL은 43.3% 큰 차이가 없었으며, CR 반응율은 FOLFIRI 5.6%, mIFL 4.3%로 두 군간 비슷한 결과를 보임.

: period 2의 median follow-up 기간은 22.6개월이었으며, median PFS는 “FOLFIRI+bevacizumab” 군이 11.2개월, “mIFL+bevacizumab” 군이 8.3개월의 결과를 보였으나, 통계학적으로 유의하지는 않음. “FOLFIRI+bevacizumab” 군의 med.OS의 결과값을 얻지 못하였으나, “mIFL+bevacizumab” 군(med.OS, 19.2개월; $P=.007$; HR for death = 2.34; 95% CI, 1.34 to 4.12)에 비하여 길게 나타남. 1년째 생존율은 87% vs. 61%로 “FOLFIRI+bevacizumab” 군이 높게 나타남. 반응율에 있어서 “FOLFIRI+bevacizumab” 군이 57.9%, “mIFL+bevacizumab” 군이 53.3%로 큰 차이를 보이지 않았으며, CR 반응율도 “FOLFIRI+bevacizumab” 군이 5.3%, “mIFL+bevacizumab” 군이 5.0%로 비슷한 결과를 보임.

: Grade 3 이상의 nausea, vomiting, dehydration 그리고 febrile neutropenia는 “mIFL+bevacizumab” 군이 “FOLFIRI+bevacizumab” 군에 비하여 높게 나타났으며, hypertension의 경우 “FOLFIRI+bevacizumab” 군에서 다소 높게 나타남. 독성으로 인한 투약중단은 “FOLFIRI+bevacizumab” 군이 16.1%로 “mIFL+bevacizumab” 군의 13.6%에 비해 높게 나타났으며, 치료 후 첫 60일 이내 사망확률은 “mIFL+bevacizumab” 군이 6.8%로 더 높게 나타남(“FOLFIRI+bevacizumab” 군의 사망확률 = 1.8%).

▪ NO16966 문헌¹¹⁾은 2×2 factorial RCT, 3상 임상연구로, XELOX와 FOLFOX 요법의 non-inferiority를 평가하였으며, 추가적으로 [XELOX or FOLFOX + bevacizumab or placebo]을 모집하여 “bevacizumab+XELOX” 및 “bevacizumab+FOLFOX”의 superiority를 평가함.

: PFS에 있어서 FOLFOX-4, XELOX, bevacizumab, non-bevacizumab 각 군 간의 interaction test를 시행하여, interaction이 없음을 확인한 후 [FOLFOX-4 and bevacizumab plus XELOX and bevacizumab vs. FOLFOX-4 and placebo plus XELOX and placebo]의 효과를 분석하였으며, pooled result를 효과값으로 사용하여 신청품이 oxaliplatin-based regimen과 병용시 PFS를 향상시킨 결과를 보였음.

- “bevacizumab+XELOX or FOLFOX” vs. “placebo+XELOX or FOLFOX” 비교시 9.4개월 vs. 8.0개월로 신청품 군이 PFS가 유의하게 높게 나타남(HR, 0.83; 97.5% CI, 0.72 to 0.95; $P=.0023$).
- median on-treatment PFS¹²⁾은 “bevacizumab+XELOX or FOLFOX” vs. “placebo+XELOX or FOLFOX” = 10.4개월 vs. 7.9개월이었음(HR, 0.63; 97.5% CI, 0.52 to 0.75; $P<.0001$).

: subset analysis 시행 결과, general PFS에 있어서 XELOX subgroup에서는 신청품과

placebo 군을 비교시 신청품군이 통계적으로 superiority를 입증하였으나(HR, 0.77; 97.5% CI, 0.63 to 0.94; P=.0026), FOLFOX subgroup에서는 significant level에 도달하지 못하였다고 언급함(HR, 0.89; 97.55% CI, 0.73 to 1.08; P=.1817). On-treatment PFS definition으로 분석한 결과, XELOX(HR, 0.61; 97.5% CI, 0.48 to 0.78; P<.0001)과 FOLFOX-4 subgroup(HR, 0.65; 97.5% CI, 0.50 to 0.84; P=.0002) 모두 significant results를 보였음.

- 비편평상피세포 비소세포폐암 환자에 “bevacizumab+paclitaxel+carboplatin” 요법이 교과서 및 가이드라인에서 권고되고 있으며, 신청품의 다른 병용요법으로 “bevacizumab+gemcitabine+cisplatin” 요법에 대한 임상시험결과 PFS를 연장시킨 결과를 보였으나 OS에서는 차이를 보이지 못함.¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾
- 신장암의 치료제로는 targeted therapy로 sunitinib, sorafenib, pazopanib, temsirolimus와 함께 “신청품+interferon-alpha 2a”를 권고하고 있으나, 신청품과 다른 targeted therapy와 직접 비교한 임상연구는 없음.¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾
 - AVOREN trial²⁰⁾ 에서의 [“신청품+interferon-alpha 2a” vs. “placebo+interferon-alpha 2a”]의 비교임상 및 CALGB 90206 trial²¹⁾에서의 [“신청품+interferon-alpha 2a” vs. “+interferon-alpha 2a”] 비교임상시험결과, 신청품군의 PFS와 OS가 향상된 결과를 나타냄.
- 유방암 환자에 있어서 NCCN 가이드라인에서는 “신청품+paclitaxel” 병용요법을 권고하고 있으나²²⁾, 신청품 요법은 PFS만을 약간 향상시켰으며, OS는 향상시키지 못하였고, 자체적인 toxicity profile을 보고함에 따라, 미국 FDA에서는 전이성 유방암에서의 bevacizumab의 일부 적응증의 허가를 취소하였음을 언급함.²³⁾²⁴⁾
- 가이드라인에서 신청품은 recurrent glioblastoma 환자에게 시행된 2개의 phase II 임상연구를 바탕으로 미국 FDA 신속허가 받은 신청품 요법 투여 시 MRI-defined objective response를 보였으나, hypertension, impaired wound healing clonic perforation, and thromboembolism과 같은 심각한 부작용 발생에 있어서 큰 영향을 미침을 언급함. ²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾
- 난소암의 1차 치료제로서 “cisplatin 혹은 carboplatin±항암화학요법”을 권고하고 있으며, platinum 제제(cisplatin or carboplatin)와 taxane 제제(paclitaxel or docetaxel)의 병용요법이 표준요법으로 사용됨. 신청품은 NCCN 가이드라인에서 “신청품+paclitaxel+carboplatin” 병용요법으로 category 3으로 권고되고 있음.²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾³²⁾
 - 관련 임상연구에서 median OS는 대조군 39.3개월, 신청품 초기 투여군 38.7개월, 신청품 시험기간 전체 투여군 39.7개월이었으며, 대조군과 비교 시 신청품군은 사망에 대한 hazard는 신청품 초기 투여군 1.036(95% CI, 0.827-1.297; P=0.76), 신청품 시험기간 전체 투여군 0.915(95% CI, 0.727-1.152; P=0.45)였음.³³⁾

○ 비용 효과성³⁴⁾³⁵⁾³⁶⁾

- [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted].³⁷⁾
- 전이성 직결장암에 신청품과 플루오로피리미딘계 약물을 기본으로 하는 항암화학요법과 병용투여 하도록 허가받았으며, 관련 임상연구결과, 교과서, 가이드라인, 학회의견 및 암질환심의위원회 심의결과를 근거로 [신청품과 FOLFIRI (irinotecan+5-FU+leucovorin) 혹은 FOLFOX(oxaliplatin+5-FU+leucovorin) 병용요법]의 대체요법으로 FOLFIRI, FOLFOX 요법을 선정함.
- 전이성 직결장암에서 신청품의 소요비용은 FOLFIRI요법과 병용투여하여 [redacted]원/1회, FOLFOX요법과 병용투여하여 [redacted]~[redacted]원/1회로 대체요법의 소요비용(FOLFIRI [redacted]원/1회, FOLFOX4 [redacted]원/1회, FOLFOX6 [redacted]원/1회)보다 고가에 해당함.
- 신청품은 전이성 직결장암에서 [신청품+FOLFIRI]와 [신청품+FOLFOX]요법과 비교요법인 FOLFIRI, FOLFOX 대비 임상적 효과가 개선되었으며, 소요비용이 고가로 경제성평가 대상에 해당하며, FOLFIRI요법 대비 [신청품+FOLFIRI]의 비용-효과분석결과, ICER는 [redacted]원~[redacted]원/LYG이며, 비용-효용 분석결과 ICER는 [redacted]원~[redacted]원이고, FOLFOX요법 대비 [신청품+FOLFOX] 비용-효과분석결과는 제출되지 않음.
 - FOLFIRI요법 대비 [신청품+FOLFIRI]의 비용효과 및 비용효용 등에 대한 불확실성을 고려한 일원 민감도 분석 결과 ICER는 약 [redacted]원~[redacted]원/LYG, [redacted]만원~[redacted]만원/QALY 이며. 확률적 민감도분석 결과 ICER가 [redacted]원/LYG일 확률은 [redacted]~[redacted]%, [redacted]만원/QALY일 확률은 [redacted]~[redacted]%임.
- 비소세포폐암, 신장암, 유방암, 교모세포종, 난소암(난관암, 원발성 복막암 포함)에 신청품을 단독(교모세포종) 혹은 대체 항암화학요법과 병용 투여시 관련 임상연구결과 교과서, 가이드라인, 학회의견 및 암질환심의위원회 심의결과를 근거로 대체요법을 선정하였으며, 각 암종 별 신청품 관련 요법은 경제성평가 자료가 제출되지 않았고, 대체요법에 비하여 투약비용이 고가임.³⁸⁾

1) 비소세포폐암

- 신청품+paclitaxel+carboplatin 요법 : [redacted]원/1주기
- 신청품+gemcitabine+cisplatin 요법 : [redacted]원/1주기
- paclitaxel+carboplatin 요법 : [redacted]원/1주기
- gemcitabine+cisplatin 요법 : [redacted]원/1주기
- pemetrexed+cisplatin 요법 : [redacted]원/1주기

2) 신장암³⁹⁾

- 신청품+interferon α-2a 요법 : ■■■■■ 원/1주기
- 대체약제 ■■■■■(temsirolimus, pazopanib, sorafenib, sunitinib) : ■■■■■ 원/1주기

3) 유방암

- 신청품+paclitaxel 요법 : ■■■■■ 원/1주기
- paclitaxel 단독요법 : ■■■■■ 원/1주기

4) 교모세포종⁴⁰⁾

- 신청품 단독요법 : ■■■■■ 원/1주기(2회/1개월)
- PCV(CCNU+procarbazine+vincristine) 요법 : ■■■■■ 원/1주기(1개월)⁴¹⁾

5) 난소암, 난관암, 원발성 복막암⁴²⁾

- 신청품+paclitaxel+carboplatin 요법 : ■■■■■ 원(총 투약비용)
- paclitaxel+carboplatin 요법 : ■■■■■ 원(총 투약비용)

○ 재정 영향 검토⁴³⁾⁴⁴⁾

- 직결장암의 대상 환자수는 약 ■■■■■ 명으로⁴⁵⁾, 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액⁴⁶⁾은 1차년도에 약 ■■■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■■■ 원이 되고, 신청품은 대체가능요법인 FOLFIRI 혹은 FOLFOX요법과 병용하여 투여하는 요법으로 대체가능요법의 대체로 재정소요금액은 연도별 절대재정소요금액만큼 증가될 것으로 예상됨⁴⁷⁾
- 비소세포폐암의 대상 환자수는 약 ■■■■■ 명으로⁴⁸⁾, 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액⁴⁹⁾은 1차년도에 약 ■■■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■■■ 원이 예상됨.
- 신장암의 대상 환자수는 약 ■■■■■ 명으로⁵⁰⁾, 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액⁵¹⁾은 1차년도에 약 ■■■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■■■ 원이 예상됨.
- 유방암의 대상 환자수는 약 ■■■■■ 명으로⁵²⁾, 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액⁵³⁾은 1차년도에 약 ■■■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■■■ 원이 예상됨.
- 교모세포종의 대상 환자수는 약 ■■■■■ 명으로⁵⁴⁾, 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액⁵⁵⁾은 1차년도에 약 ■■■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■■■ 원이 예상됨.
- 난소암(난관암, 원발성 복막암 포함)의 대상 환자수는 약 ■■■■■ 명으로⁵⁶⁾, 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액⁵⁷⁾은 1차년도에 약 ■■■■■ 원, 3차년도에 약 ■■■■■ 원이 예상됨.
- 다만, 관련 학회의견에서 제시한 신청품의 투여 대상 환자수를 고려 시, 등재 후 사용량 및 재정 소요금액은 증가할 가능성이 있음.

○ 제외국 등재현황

- 신청품은 A7 국가 및 호주에 등재되어 있음.

Reference

- 1) 신청품은 재결정신청된 품목으로 2011년 기 결정신청 당시의 암질환심의위원회 검토 결과임.
- 2) 보건복지부 보도자료(2013.9.17): 표적항암제 등 고가 보험약이 확대된다.
- 3) 국내 식약처 허가사항 및 미국 FDA 허가사항, 유럽 EMEA 허가사항
- 4) NCCN guideline v3.2013 colon cancer
- 5) NCI - colon cancer treatment(last modified 02/08/2013)
- 6) ESMO clinical practice guideline - Advanced colorectal cancer(Annals of Oncology 21:v93-v97, 2010)
- 7) NCCN Guidelines version 3.2013 Colon cancer
- 8) N Engl Med 2004;350:2335-42. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for metastatic colorectal cancer
- 9) Chin J Cancer;2011;Vol.30 issue 10. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial
- 10) J Clin Oncol 25:4779-4786. Randomized, controlled trial of Irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in First-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study
- 11) J Clin Oncol 26:2013-2019 Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study
- 12) J Clin Oncol 26:2013-2019 Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study- NO16996 study
 - PFS, the primary study end point, and defined as the time from random assignment to the first documentation of PD(per investigator assessment), or death from any cause
 - PFS, the secondary efficacy end point, using an on-treatment definition(same as general PFS; however, for events that occurred more than 28 days after the last intake of study medication, the patient was censored back to the date of last known nonprogression)
- 13) cancer, principles and practice of oncology, 9th.
- 14) Harrison's guideline 18th(2011) : Ch.89. Neoplasms of the lung
- 15) NCI. Non-small cell lung cancer treatment(Last modified:05/30/2013)
- 16) ESMO : Metastatic Non-small cell lung cancer treatment(2012.12)
- 17) Cancer, principles and practice of oncology, 9th. 2011. Chapter 93. Cancer of the kidney
- 18) Harrison's guideline 18th(2011) : Ch.94. Bladder and Renal cell carcinomas
- 19) NCI, Renal Cell Carcinoma Treatment(Last modified: 03/04/2013)
- 20) Lancet 2077;370:2103-11, J Clin Oncol 28:2144-2150
- 21) J Clin Oncol 26:5422-5417, J Clin Oncol 28:2137-2143
- 22) NCCN guideline version 2.2013. Breast cancer
- 23) NCI guideline - Breast cancer treatment(Last modified 07/14/2011)
- 24) ESMO guideline(2012.10)
- 25) Cancer, principles and practice of oncology, 9th 2011. Ch.121. Neoplasms of the Central Nervous System
- 26) ESMO clinical guidelines: High-grade malignant glioma(2010)
- 27) NCI guidelines : Adult brain tumor treatment(Last modified : 05/14/2013)
- 28) NCCN guideline version 2.2013. Central Nervous System cancers
- 29) Cancer, principles and practice of oncology, 9th 2011. Ch.104. Ovarian cancer, Fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma
- 30) Principles and practice of gynecologic oncology, 5e, Ch.25. Epithelial ovarian cancer

- 31) Harrison's online, 18th, Ch.97. Gynecologic malignancies
- 32) NCI : Ovarian Epithelial Cancer Treatment(Last Modified: 02/15/2013)
- 33) N Engl J Med 2011;365:2473-83 : Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer
- 34) 약제급여평가위원회 세부평가기준, 관련 학회의견, 암질환심의위원회 의견을 근거로 직결장암에 신청품 투여시 대체약제를 선정함.
- : 약제급여평가위원회 세부평가기준- 1.1. 비교 및 대체 약제 선정기준, 1.1.1. 투약비용 비교를 위한 대체약제 선정기준
- 허가 및 급여기준에서 동등한 치료범위에 포함되는 약제 중, 교과서, 임상진료지침, 임상연구논문 등에서 임상적으로 치료적 위치가 동등한 약제 선정 - 적응증이 다수인 약제의 경우, 실제 사용현황(청구 및 심사 등)을 고려하여 주요 적응증을 기준으로 선정
- 35) 신청품은 타 항암화학요법과 병용투여하는 약제로 대체가능요법과 비교 시 가중평균가 산출이 어려움.
- 관련근거: 약제급여평가위원회 세부평가기준 - 3.3대체약제의 가중평균가 산출이 불가능한 경우 - 대체약제 가중평균가 산출이 어렵고, 대체약제 소요비용의 산술평균(또는 중앙값)도 부적절하다고 판단되는 경우 - 급여기준 등으로 해당 상병코드가 불분명하거나 환자군별 용법·용량 구분이 어려운 경우, 행위 관련 약제가 포함되어 비용 산출이 명확하지 않은 경우 등
- 36) 대체요법의 투약비용은 기등재목록정비 2014년 최종약가 및 약가일괄인하를 반영한 2012년도 약제급여목록 주성분별 연간 가중평균가를 사용함.
- 37) 암질환심의위원회(2011.10.26, 2013.10.16) [REDACTED]
- 38) 투약비용 산출 시, 허가사항에서 제시된 용법용량을 기준으로 하였고, 병용요법으로 허가사항에 명시되어 있지 않은 경우 임상연구논문에서 제시된 용법·용량을 참고함.
- 39) 신장암에서의 대체요법은 단독요법으로 투여됨에 따라 투약비용을 대체약제들의 [REDACTED] 제시함. 또한, 신청품 및 대체가능약제의 질환의 특성 및 허가 용법용량 등을 고려하여 신청품의 대체가능약제 중 sunitinib의 투여주기인 6주/1주기를 기준으로 산출함.
- 40) 투약비용 산출 시, 허가사항에서 제시된 용법용량을 기준으로 하였고, 병용요법으로 허가사항에 명시되어 있지 않은 경우 임상연구논문에서 제시된 용법·용량을 참고함.
- PCV 요법의 용법·용량 : Neurology, 2006;66:587-589
- 41) CCNU 및 procarbazine은 현재 국내 미허가 미등재 제품으로 한국희귀의약품센터를 통해 CCNU cap([REDACTED]), Matulan([REDACTED])으로 공급되고 있음에 따라 약가는 환율에 따라 유동적이며, 비급여로 적용됨에 따라 건강보험으로 청구되지 않음.
- 42) 허가사항, 임상연구에서 제시된 용량 기준으로 비용을 산출함.
- 허가사항 - 상피성난소암, 난관암 또는 원발성 복막암 : 이 약은 카보플라틴과 파클리탁셀을 병용투여하는 화학요법의 제2주기부터 시작하여 제6주기까지 함께 투여하며, 이 후에는 이 약 단독투여하는 용법으로 최대 15개월까지 또는 질병의 진행이 있을 때까지 투여한다(더 빨리 도달하는 시점을 기준으로), 이 약은 매 3주마다 1회씩, 1회 15mg/kg를 IV infusion으로 투여한다.
- 임상연구 - 초기 1~6주기 "paclitaxel+carboplatin"요법 투여, 2주기~6주기까지 bevacizumab 병용투여, 6주기 이후 유지요법으로 7주기~22주기까지 bevacizumab 단독투여(총 투여주기 22주기)
- 43) 직결장암에서의 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액(보험자 및 환자 부담금의 합)이며, 비소세포폐암, 신세포암, 유방암, 교모세포종, 난소암(난관암, 원발성 복막암 포함)은 약값전액본인부담의 급여기준(안)에 의하여 추가재정소요금액은 없으나, 환자전액본인부담으로 소요되는 비용을 산출함.
- 44) 신청품은 타 항암화학요법과 병용투여하는 약제로 대체가능요법과 비교 시 가중평균가 산출이 어려움.

- 관련근거: 약제급여평가위원회 세부평가기준 - 3.3대체약제의 가중평균가 산출이 불가능한 경우
 - 대체약제 가중평균가 산출이 어렵고, 대체약제 소요비용의 산술평균(또는 중앙값)도 부적절하다고 판단되는 경우 - 급여기준 등으로 해당 상병코드가 불분명하거나 환자군별 용법·용량 구분이 어려운 경우, 행위 관련 약제가 포함되어 비용 산출이 명확하지 않은 경우 등

45) 대한암학회(), 대한대장항문학회()

46) 절대재정소요금액=제약사 제출 예상사용량X신청약가

제약사제출 예상사용량(400mg vial 기준): 1차년도 (), 2차년도 (), 3차년도 ()

47) 재정증감분=(신청품의 일일투약비용-대체약제 가중 일일 투약 비용)×(신청품 예상사용량)

48) 대한폐암학회()

49) 절대재정소요금액=제약사 제출 예상사용량X신청약가

제약사 제출 예상사용량(): 1차년도 (400mg), (100mg), 2차년도 (400mg), (100mg), 3차년도 (400mg), (100mg)

50) 대한비뇨기과학회()

51) 절대재정소요금액=제약사 제출 예상사용량X신청약가

제약사 제출 예상사용량(): 1차년도 (400mg), (100mg), 2차년도 (400mg), (100mg), 3차년도 (400mg), (100mg)

52) 한국유방암학회()

53) 절대재정소요금액=제약사 제출 예상사용량X신청약가

제약사제출 예상 사용량 (): 1차년도 (400mg), (100mg), 2차년도 (400mg), (100mg), 3차년도 (400mg), (100mg)

54) 대한뇌종양학회()

55) 절대재정소요금액=제약사 제출 예상사용량X신청약가

제약사 제출 예상사용량 : 1차년도 (400mg), (100mg), 2차년도 (400mg), (100mg), 3차년도 (400mg), (100mg)

56) 대한암학회(), 대한항암요법연구회()

57) 절대재정소요금액=제약사 제출 예상사용량X신청약가

제약사 제출 예상사용량 : 1차년도 (400mg), (100mg), 2차년도 (400mg), (100mg), 3차년도 (400mg), (100mg)