

약제요양급여의 적정성 평가결과

bevacizumab 25mg/ml

(아바스틴주 400mg, 100mg, (주)한국로슈)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 투명하고 무색 또는 연한 갈색액이 든 바이알

☐ **효능 효과 :**

- 플루오로피리미딘계 약물을 기본으로 하는 화학요법과 병용하여 전이성 결장 직장암 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

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2012년 제4차 약제급여평가위원회 : 2012년 3월 22일

2012년 제10차 약제급여평가위원회 : 2012년 8월 30일 [재평가]

2012년 제14차 약제급여평가위원회 : 2012년 12월 20일 [재심의]

2013년 제1차 약제급여평가위원회 : 2013년 1월 24일 [재심의]

- 암질환심의위원회 : 2011년 10월 26일

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

가. 평가 결과

☐ 1차 평가결과(2012년 제4차 약제급여평가위원회)

☐ 비급여

- 신청품은 “플루오로피리미딘계 약물을 기본으로 하는 화학요법과 병용하여 전이성 결장 직장암 치료”등에 허가받은 약제로 직결장암에서는 대체요법과 비교시 임상적 개선이 인정되나, 경제성평가결과 비용효과성이 불분명하며, 비소세포폐암, 신세포암, 유방암, 교모세포종 치료에서는 대체요법보다 투약비용이 고가로 비용 효과적이지 않으므로 비급여함.

☐ 최종결과(2013년 제1차 약제급여평가위원회)

☐ 비급여

- 신청품은 “플루오로피리미딘계 약물을 기본으로 하는 화학요법과 병용하여 전이성 결장 직장암 치료”등에 허가받은 약제로 직결장암에서는 대체요법과 비교시 임상적 개선이 인정되나, 경제성평가결과 비용효과성이 불분명하며, 비소세포폐암, 신세포암, 유방암, 교모세포종 치료에서는 대체요법보다 투약비용이 고가로 비용 효과적이지 않으므로 비급여함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 대상 질환이 희귀질환 등에 해당하지 않으며, 현재 각 암종별 급여 가능한 요법이 공고되어 있으므로, 대체가능성 등을 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 억제제임.
- 전이성 직결장암의 1차 요법으로 5-fluorouracil based chemotherapy 병용하여 투여, 재발성 혹은 전이성 non-squamous 비소세포폐암에 "paclitaxel+carboplatin"요법과 병용투여 등, 그 외 신청품 관련 요법으로 유방암, 신장암, 교모세포종에 우리나라 및 미국 FDA, 유럽 EMEA(교모세포종 제외)에 허가되었으며, 난소암, 췌장암, 두경부암과 자궁경부암 등에도 임상연구가 진행된 바 있음.¹⁾
- 교과서 및 가이드라인에서는 전이성 직결장암 환자를 대상으로 진행한 임상시험 결과를 토대로 신청품을 FOLFIRI 혹은 FOLFOX 등의 항암화학요법과 병용투여 시 유효한 효과를 나타냄에 따라 전이성 직결장암에서 신청품과 기존의 항암화학요법과 병용투여 하도록 추천되고 있음.²⁾³⁾⁴⁾
- 전이성 직결장암 환자(총 923명)를 대상으로 진행된 다기관, RCT, phase III 임상연구(AVF2107g trial⁵⁾)에서 1차 요법제로 "IFL(irinotecan+bolus 5-FU+leucovorin) + 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 환자에 있어서 "mIFL(irinotecan+bolus 5-FU+leucovorin)"군(64명)과 "mIFL+bevacizumab"군(139명)의 효과를 비교하여 위하여, 다기관, RCT, open-labelled, phase III 임상연구가 중국인 총 214명을 대상으로 진행된 ARTIST 연구 결과⁶⁾,
 - : 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 study⁷⁾에서는 이전에 치료받지 않은 전이성 직결장암 환자에게 1차 요법 시행에 대한 phase III, RCT, 2×2 study 로 다기관에서 진행되었으며, period 1에서는 FOLFIRI(irinotecan+IV 5-FU+leucovorin), 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 문헌⁸⁾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 PFS⁹⁾은 “bevacizumab+XELOX or FOLFOX” vs. “placebo+XELOX or FOLFOX” = 10.4개월 vs. 7.9개월 이었음(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)와 FOLFOX-4 subgroup(HR, 0.65; 97.5% CI, 0.50 to 0.84; P=.0002) 모두 significant results를 보였음.

- 비편평상피세포 비소세포폐암 환자에 신청품과 항암화학요법을 병용하여 투여하는 “bevacizumab+paclitaxel+carboplatin” 요법이 있으며, 신청품의 다른 병합요법으로 “bevacizumab+gemcitabine+cisplatin” 요법에 대한 연구가 진행되었으나 임상시험결과 PFS를 연장시킨 결과를 보였으나 OS에서는 차이를 보이지 못함.¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾
- 신장암의 치료제로는 targeted therapy로 sunitinib, sorafenib, pazopanib, temsirolimus와 함께 “신청품+interferon-alpha 2a”를 권고하고 있으나, 신청품과 다른 targeted therapy와 직접 비교한 임상연구는 없음.
 - AVOREN trial¹⁴⁾에서의 [“신청품+interferon-alpha 2a” vs. “placebo+interferon-alpha 2a”] 비교임상시험 및 CALGB 90206 trial¹⁵⁾에서의 [“신청품+interferon-alpha 2a” vs. “+interferon-alpha 2a”] 비교임상시험 결과, 신청품군의 PFS와 OS가 향상된 결과를 나타냄.
- 유방암 환자에 있어서 신청품의 투여에 대하여 NCCN 가이드라인에서는 [신청품+paclitaxel] 병용투여를 권고하고 있으나, 현재 전이성 유방암에서의 신청품의 역할에 대한 논란이 있으며, bevacizumab은 PFS만을 약간 향상시켰으며, OS는 향상시키지 못하였고, 자체적인 toxicity profile을 보고함에 따라, 우리나라 식약청과 미국 FDA에

서는 전이성 유방암에서의 bevacizumab 관련 요법 일부의 허가를 취소하였음.¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾

- 가이드라인에서 bevacizumab은 recurrent glioblastoma 환자에게 시행된 2개의 phase II 임상연구를 바탕으로 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. ¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾²²⁾

○ 비용 효과성

- [redacted]
[redacted]
[redacted] ²³⁾
- 전이성 직결장암에 신청품 사용시 신청품과 플루오로피리미딘계 약물을 기본으로 하는 항암화학요법과 병용투여 하도록 허가받은 바, [신청품과 FOLFIRI(irinotecan+5-FU+leucovorin) 혹은 FOLFOX(oxaliplatin+5-FU+leucovorin) 병용요법]의 대체요법으로 FOLFIRI, FOLFOX 요법을 선정함.²⁴⁾
- 신청품은 전이성 직결장암에서 [신청품+FOLFIRI]와 [신청품+FOLFOX]요법과 비교 요법인 FOLFIRI, FOLFOX 대비 임상적 효과가 개선되었으며, 소요비용이 고가로 경제성평가 대상에 해당하며, FOLFIRI요법 대비 [신청품+FOLFIRI]의 비용-효과분석 결과, ICER는 [redacted]원~[redacted]원/LYG이며, 비용-효용 분석결과 ICER는 [redacted]원~[redacted]원이고, FOLFOX요법 대비 [신청품+FOLFOX] 비용-효과분석 결과, 약 [redacted]원 ~ [redacted]원/LYG임.
 - FOLFIRI요법 대비 [신청품+FOLFIRI]의 비용효과 및 비용효용 등에 대한 불확실성을 고려한 일원 민감도 분석 결과 ICER는 약 [redacted]원~[redacted]원/LYG, [redacted]원~[redacted]원/QALY 이며. 확률적 민감도분석 결과 ICER가 [redacted]원/LYG 일 확률은 [redacted]%~[redacted]%, [redacted]원/QALY일 확률은 [redacted]%~[redacted]%으로 비용효과성이 불분명함.
 - FOLFOX요법 대비 [신청품+FOLFOX]의 비용-효과분석 시, [redacted] 불확실성이 큼.
- 관련 임상연구결과, 교과서 및 가이드라인, 학회의견 및 암질환심의위원회 심의결과를 근거로 비소세포폐암, 신장암, 유방암, 교모세포종에 신청품을 단독(교모세포종) 혹은 대체 항암화학요법과 병용 투여시 대체요법에 비하여 투약비용이 고가임.

○ 재정 영향 검토²⁵⁾²⁶⁾

- 직결장암의 대상 환자수는 약 [redacted]명으로²⁷⁾, 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁸⁾은 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원이 되고, 신청품은 대체가능요법인 FOLFIRI 혹은FOLFOX요법과 병용하여 투여하는 요법으로 대체가능요법의 대체로 재정소요금액은 연도별 절대재정 소요금액만큼 증가될 것으로 예상됨²⁹⁾

- 비소세포폐암의 대상 환자수는 약 []명³⁰⁾, 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³¹⁾은 1차년도에 약 []억원, 3차년도에 약 []원이 되고, 재정소요금액은 증가될 것으로 예상됨.
- 신장암의 대상 환자수는 약 []명³²⁾, 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³³⁾은 1차년도에 약 []원, 3차년도에 약 []원이 되고, 재정소요금액은 증가될 것으로 예상됨.
- 유방암의 대상 환자수는 약 []명³⁴⁾, 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³⁵⁾은 1차년도에 약 []원, 3차년도에 약 []원이 되고, 재정소요금액은 증가될 것으로 예상됨.
- 교모세포종의 대상 환자수는 약 []명³⁶⁾, 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³⁷⁾은 1차년도에 약 []원, 3차년도에 약 []원이 되고, 재정소요금액은 증가될 것으로 예상됨.
- 다만, 관련 학회의견에서 제시한 신청품의 투여 대상 환자수를 고려 시, 등재 후 사용량 및 재정 소요금액은 상당한 정도로 증가할 가능성이 있음.

○ 제외국 등재현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 일본, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국에 등재되어 있음.

Reference

- 1) 국내 식약청 허가사항 및 미국 FDA 허가사항, 유럽 EMEA 허가사항
- 2) NCCN guideline v1.2012 colon cancer
- 3) NCI - colon cancer treatment(last modified 08/05/2011)
- 4) ESMO clinical practice guideline - Advanced colorectal cancer(Annals of Oncology 21:v93-v97, 2010)
- 5) N Engl Med 2004;350:2335-42. Bevacizumab plus irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for metastatic colorectal cancer
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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)
- 10) Cancer, principles and practice of oncology, 9th.
- 11) Harrison's guideline 18th(2011) : Ch.89. Neoplasms of the lung
- 12) NCI. Non-small cell lung cancer treatment(Last modified:06/23/2011)
- 13) ESMO : Metastatic Non-small cell lung cancer treatment(2010)
- 14) Lancet 2007;370:2103-11, J Clin Oncol 28:2144-2150
- 15) J Clin Oncol 26:5422-5417, J Clin Oncol 28:2137-2143
- 16) NCCN guideline version 1.2012. Breast cancer
- 17) NCI guideline - Breast cancer treatment(Last modified 07/14/2011)
- 18) 유방암 국내 허가사항 변경 내역(제약사제출 허가사항 변경이력)
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
- 19) Cancer, principles and practice of oncology, 9th 2011. Ch.121. Neoplasms of the Central Nervous System
- 20) ESMO clinical guidelines: High-grade malignant glioma(2010)
- 21) NCI guidelines : Adult brain tumor treatment(Last modified : 07/08/2010)
- 22) NCCN guideline version 1.2012. Central Nervous System cancers
- 23) 암질환심의위원회(2011.10.26)
- 24) 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, 임상연구 논문 등에서 임상적으로 치료적 위치가 동등한 약제 선정 - 적응증이 다수인 약제의 경우, 실제 사용현황(청구 및 심사 등)을 고려하여 주요 적응증을 기준으로 선정
- 25) [REDACTED]
- 26) 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 부적절하다

고 판단되는 경우 - 급여기준 등으로 해당 상병코드가 불분명하거나 환자군별 용법·용량 구분이 어려운 경우, 행위 관련 약제가 포함되어 비용 산출이 명확하지 않은 경우 등

- 27) 대한암학회 [redacted]
- 28) 제약사제출 예상사용량(400mg vial 기준): 1차년도 [redacted] vials, 2차년도 [redacted] vials, 3차년도 [redacted] vials
: 제약사는 직결장암에서의 신청품의 예상사용량을 변경하여 다시 제출함.(2012.11.21)
- 29) 재정증감분=(신청품의 일일투약비용-대체약제 가중 일일 투약 비용)×(신청품 예상사용량)
- 30) 대한폐암학회 [redacted]
- 31) 제약사 제출 예상사용량X신청약가
제약사 제출 예상사용량(400mg:100mg=1:1) : 1차년도 [redacted] vial(400mg), [redacted] vial(100mg), 2차년도 [redacted] vial(400mg), [redacted] vial(100mg), 3차년도 [redacted] vial(400mg), [redacted] vial(100mg)
- 32) 대한비뇨기과학회 [redacted]
- 33) 제약사 제출 예상사용량X신청약가
제약사 제출 예상사용량(400mg:100mg=1:2) : 1차년도 [redacted] vial(400mg), [redacted] vial(100mg), 2차년도 [redacted] vial(400mg), [redacted] vial(100mg), 3차년도 [redacted] vial(400mg), [redacted] vial(100mg)
- 34) 한국유방암학회 [redacted]
- 35) 제약사 제출 예상사용량X신청약가
제약사제출 예상 사용량(400mg vial 기준) : 1차년도 [redacted] vials, 2차년도 [redacted] vials, 3차년도 [redacted] vials
- 36) 대한뇌종양학회 [redacted]
- 37) 제약사 제출 예상사용량X신청약가
제약사 제출 예상사용량 : 1차년도 [redacted] vial(400mg), [redacted] vial(100mg), 2차년도 [redacted] vial(400mg), [redacted] vial(100mg), 3차년도 [redacted] vial(400mg), [redacted] vial(100mg)