

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

nivolumab 20mg(10mg/mL), 0.1g(10mg/mL)

(옵디보주 20mg, 100mg(니볼루맙, 유전자재조합),
한국오노약품공업(주))

제형, 성분·함량 :

- 1 바이알(2mL) 중 nivolumab 20mg
- 1 바이알(10mL) 중 nivolumab 0.1g

효능 효과 :

- 1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료
가. BRAFV600E 야생형인 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료
나. 이필리무맙 투여 후 진행이 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료.
다만 BRAFV600E 변이가 확인된 경우에는 BRAF 억제제와 이필리무맙 투여 후
에도 진행이 확인된 환자여야 한다.
- 2. 이전 백금기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료

약제급여평가위원회 심의일

2017년 제4차 약제급여평가위원회 : 2017년 4월 6일

2017년 제5차 약제급여평가위원회 : 2017년 5월 11일[재평가]

- 암질환심의위원회 심의일¹⁾ : 2016년 7월 13일, 8월 24일, 8월 31일²⁾

※ 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 심의결과(2017년 제4차 약제급여평가위원회)

○ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “1)수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종, 2)이전 백금기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료”에 허가 받은 약제로,

- 이전 백금기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암에서 docetaxel 대비 생존기간 등 임상적 유용성 개선이 인정되나, 경제성평가 결과 비용 효과적이지 않음.

- 다만, 신청품은 정부가 중증질환 보장성 강화를 위해 도입한 위험분담제 적용대상에 해당하고, 제약사가 제시한 위험분담 유형(리펀드 방식)에 따른 경제성평가 결과와 중증질환 보장성 강화 정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려 시 비소세포폐암(비편평상피세포)에서 비용 효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

✓ 비소세포폐암(편평상피세포)은 비용효과성이 불분명하므로 약값 전액 본인부담토록 함.

- 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종에서 dacarbazine 대비 생존기간 등 임상적 유용성 개선이 인정되나, 소요비용이 대체약제 대비 비용효과성이 불분명하므로 약값 전액 본인부담토록 함.

- 기타사항

- 면역항암제 관련 협의체 논의 결과 및 신청약의 재정에 대한 부담 등을 고려 시 공단 협상 시 총액제한제 적용이 필요함
- 신청품의 일부 함량 미등재 신청 관련, 세부평가기준 및 기심의 사례 참고 시, 일부 함량이 미등재 신청되더라도 해당 함량의 조합이 가능한 경우 미등재 신청 함량 부분에 대해서는 공단 협상에서 충분히 반영기로 한 바, 신청약도 동일한 사안에 해당하여 공단 협상에서 반영토록 함.

□ 최종결과(2017년 제5차 약제급여평가위원회)

○ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “1)수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종, 2)이전 백금기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료”에 허가 받은 약제로,

- 이전 백금기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암에서 docetaxel 대비 생존기간 등 임상적 유용성 개선이 인정되나, 경제성평가 결과 비용 효과적이지 않음.

- 다만, 신청품은 정부가 중증질환 보장성 강화를 위해 도입한 위험분담제 적용대상에 해당하고, 제약사가 제시한 위험분담 유형(리펀드 방식)에 따른 경제성평가 결과와 중증질환

환 보장성 강화 정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려 시 비소세포폐암에서 비용 효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

- 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종에서 dacarbazine 대비 생존기간 등 임상적 유용성 개선이 인정되나, 소요비용이 대체약제 대비 비용효과성이 불분명하므로 약값 전액 본인부담토록 함.
- 기타사항
 - 면역항암제 관련 협의체 논의 결과 및 신청약의 재정에 대한 부담 등을 고려 시 공단 협상 시 총액제한제 적용이 필요함
 - 신청품의 일부 함량 미등재 신청 관련, 세부평가기준 및 기심의 사례 참고 시, 일부 함량이 미등재 신청되더라도 해당 함량의 조합이 가능한 경우 미등재 신청 함량 부분에 대해서는 공단 협상에서 충분히 반영기로 한 바, 신청약도 동일한 사안에 해당하여 공단 협상에서 반영토록 함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “1)수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종, 2)진행성 비소세포폐암”에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 사용할 수 있는 약제가 공고³⁾⁴⁾되어 있어 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 영양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 PD-1(programmed death-1) 수용체에 결합하여 PD-L1과 PD-L2와의 상호작용을 저해, PD-1 경로 매개의 면역반응을 억제하는 등 항종양 효과를 나타내는 human IgG4 단일클론항체임⁵⁾⁶⁾.
 - PD-1은 활성화된 T cell의 주요 면역조절 수용체로서 PD-1과 결합하는 ligand는 암세포 및 종양침투대식세포에서 발현되는 PD-L1과 항원전달세포에서 발현되는 PD-L2이 있음. PD-1 수용체는 PD-1 ligand와 결합 시 활성화되어 cytokine 생성 및 T cell의 세포독성작용을 억제함⁷⁾.
- 신청품은 교과서⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾에 수재되어 있으며, 임상진료지침¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾에서 비소세포폐암 및 악성 흑색종 환자 치료 약제로 추천되고 있음.
- 백금제제 선행항암화학요법에 실패한 진행성 말기 비편평 상피세포폐암 환자(n=582)들을 신청품군과 docetaxel군으로 무작위배정, 다국적 3상임상시험을 실시한 결과²⁰⁾, 1차 평가지표인 전체생존기간(OS, overall survival)은 신청품군(n=292)에서 12.2개월로 docetaxel군(n=290) 9.4개월 대비 유의한 개선을 보임(HR: 0.73, 96% CI 0.59-0.89, p=0.002). 2차 평가지표인 무진행생존기간(PFS, progression free survival)은 신청품군에서 2.3개월 docetaxel군에서 4.2개월임(HR: 0.92, p=0.39). 객관적 반응률(ORR, Objective response rate)은 신청품군에서 19%(p=0.02), docetaxel군에서 12%로 유의한 개선을 보임.
 - 후향적으로 PD-L1 발현율을 1%, 5%, 10%인 환자군으로 나누어 분석을 수행한 결과, PD-L1 10% 이상 환자군에서 OS는 신청품군(n=86)에서 19.9개월로 docetaxel군(n=79) 8.0개월 대비 유의한 개선을 보였음(HR: 0.4, 95% CI 0.27-0.58). PFS 중앙값은 신청품군 5.0개월, docetaxel군 3.7개월로 유의한 개선을 보였음(HR: 0.52, 95% CI 0.37-0.75). ORR은 신청품군에서 37%, docetaxel군에서 13%로 나타남.
- 백금제제 선행항암화학요법에 실패한 진행성 말기 편평상피세포폐암 환자(n=272)들을 신청품군과 docetaxel군으로 무작위 배정, 다국적 3상임상시험을 실시한 결과²¹⁾, 1차 평가지표인 OS는 신청품 9.2개월, docetaxel군 6.0개월 (HR: 0.59, p<0.001)로 유의한

개선을 보임. 2차평가지표인 PFS는 신청품군에서 3.5개월, docetaxel군 2.8개월(HR: 0.62, $p < 0.001$)로 유의한 개선을 보임. ORR은 신청품군 20%, docetaxel군 9%($p = 0.008$)로 유의한 개선을 보임.

- 후향적으로 PD-L1 발현율을 1%, 5%, 10%인 환자군으로 나누어 분석을 수행한 결과, PD-L1 10% 이상 환자군에서 OS는 신청품군($n = 36$) 11개월, docetaxel군($n = 33$) 7.1개월로 유의한 개선을 보임(HR: 0.5, 95% CI 0.28-0.89). PFS의 중앙값은 신청품군 3.7개월 docetaxel군 3.3개월로 보임(HR: 0.58, 95% CI 0.33-1.0). ORR은 신청품군에서 19%, docetaxel군에서 9%로 나타남.
- 조직학적으로 확인된 절제 불가능한 3기 또는 4기 흑색종 환자 중, BRAF 변이가 없고 치료경험이 없는 환자들($n = 418$)을 대상으로 다기관, 무작위 3상 임상시험을 수행한 결과²², 1차평가지표인 전체 생존률(overall survival)의 중앙값은 dacarbazine 투여군($n = 208$) 10.8개월(95% CI, 9.3-12.1)이었고, 신청품 투여군($n = 210$)에서는 아직 도달하지 않았음. 2차평가지표인 무진행 생존률(progression free survival) 중앙값은 신청품 투여군에서 dacarbazine 투여군 대비 유의하게 개선되었음(5.1 months vs. 2.2 months; HR 0.43[0.34-0.56], $P < 0.001$).
- anti CTLA-4 치료(BRAF변이가 있는 환자의 경우, anti CTLA-4 치료에 BRAF저해제를 추가) 후 진행된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자를 대상으로 다기관, 무작위, 개방표지 3상 임상시험을 수행한 결과²³, 1차평가변수인 전체적 객관적 반응(confirmed objective response)은 nivolumab 투여군($n = 120$) 31.7%, 대조군(investigator's choice of chemotherapy, ICC군 $n = 47$) 10.6%이었음. 2차평가변수인 무진행 생존기간의 중앙값(progression free survival)은 nivolumab 투여군 4.7개월 (95% CI 2.3-6.5), ICC군 4.2개월(95% CI 2.1-6.3, HR 0.82, 99.99% CI 0.32-2.05)이었음.
- 관련학회²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾에서는 신청품이 기존 치료법 대비 유효성 및 안전성 개선을 보였다는 의견을 제시함.

○ 비용 효과성

① 비소세포폐암

- 신청품은 “이전 백금기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료”에 허가받은 항악성종양제로 현행 급여기준에서 인정되고 있는 “docetaxel, pemetrexed, gemcitabine, erlotinib, gefitinib” 단독요법 등을 대체약제로 선정함
- 6개월(24주) 투약비용은 신청품이 (실제가) ████████ 원, (표시가) ████████ 원이고 대체약제는

■■■■ 원~■■■■ 원으로 대체약제 대비 고가임.

- 신청품 1주기당 투약비용은 (실제가) ■■■■ 원/2주, (표시가) ■■■■ 원/2주임
- 신청품은 docetaxel과의 직접비교 임상시험에서 OS 등의 임상효과 개선을 보였고 대체약제 대비 고가로 경제성평가 대상에 해당하며,
 - 경제성평가 검토 결과 ICER는 표시가 기준으로 비편평상피세포폐암 환자군에서 ■■■■~■■■■ 원/QALY이고 편평상피세포폐암 환자군에서 ■■■■~■■■■ 원/QALY임²⁷⁾.
 - 신청품은 위험분담 적용대상²⁸⁾이고, 제시한 위험분담제안(환급 방식)에 따른 경제성평가 분석 결과 ICER는 비편평상피세포폐암 환자군에서 ■■■■~■■■■ 원/QALY, 편평상피세포폐암 환자군에서 ■■■■~■■■■ 원/QALY임

② 악성 흑색종

- 신청품은 “수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료”에 허가받은 항악성 종양제로 현행 급여기준에서 인정되고 있는 “dacarbazine 단독 및 병용요법 (vinblastine+cisplatin+dacarbazine, cisplatin+dacarbazine+carmustine(비급여)+ tamoxifen)” 등을 대체약제로 선정함
- 6개월(24주) 투약비용은 신청품이 (실제가) ■■■■ 원, (표시가) ■■■■ 원이고 대체약제는 ■■■■ 원~■■■■ 원으로 대체약제 대비 고가임.
 - 신청품 1주기당 투약비용은 (실제가) ■■■■ 원/2주, (표시가) ■■■■ 원/2주임
- 신청품은 dacarbazine을 포함한 표준화학요법과의 직접비교 임상시험에서 OS 등의 임상효과 개선을 보였음.
- 「신약 등 협상대상 약제의 세부 평가기준 1.5 경제성평가 자료제출을 생략할 수 있는 약제에 대한 평가기준」 적용대상의 주된 적응증 등을 고려 시 신청품의 주적응증은 비소세포폐암으로 「약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 세부사항 제6조의2(경제성평가 자료 제출 생략 가능 약제)」에 해당한다고 보기 어려움.

○ 재정 영향

① 비소세포폐암

- 신청약가(표시가) 기준
 - 해당적응증의 대상 환자수는 약 ■■■■~■■■■명²⁹⁾이고, 제약사 제출 예상사용량을 기준

으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³⁰⁾은 1차년도 약 [] 원, 3차년도 약 [] 억원이 예상됨. docetaxel, pemetrexed, gefitinib, erlotinib, gemcitabine 등의 대체로 재정소요금액³¹⁾은 비편평상피세포폐암의 경우 1차년도에 약 [] 원, 3차년도에 약 [] 원, 편평상피세포폐암³²⁾의 경우 1차년도에 약 [] 원, 3차년도에 약 [] 원 증가될 것으로 예상됨.

- 위험분담 적용 실제약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도 약 [] 원, 3차년도 약 [] 원이 예상됨. docetaxel, pemetrexed, gefitinib, erlotinib, gemcitabine 등의 대체로 재정소요금액은 비편평상피세포폐암의 경우 1차년도에 약 [] 원, 3차년도에 약 [] 원, 편평상피세포폐암의 경우 1차년도에 약 [] 원, 3차년도에 약 [] 원 증가될 것으로 예상됨.

② 약성 흑색종

- 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수³³⁾³⁴⁾는 약 [] ~ [] 명이고, 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³⁵⁾은 1차년도 약 [] 원, 3차년도 약 [] 원이 예상됨³⁶⁾.

- 위험분담 적용 실제약가 기준

- 제약사 제출 예상사용량을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도 약 [] 원, 3차년도 약 [] 원이 예상됨.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 미국, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국, 일본에 등재되어 있음.

○ 기타사항

- 면역항암제 관련 협의체 논의 결과 및 신청약의 재정에 대한 부담 등을 고려 시 공단 협상 시 총액제한제 적용이 필요함
- 신청품의 일부 함량 미등재 신청 관련, 세부평가기준 및 기심의 사례 참고 시, 일부 함량이 미등재 신청되더라도 해당 함량의 조합이 가능한 경우 미등재 신청 함량 부분에 대해서는 공단 협상에서 충분히 반영기로 한 바, 신청약도 동일한 사안에 해당하여 공단 협상에서 반영토록 함.

Reference

- 1) 면역항암제 관련 협의체 1차 회의(2016.8.4), 2차 회의(2016.8.16)
- 2) 암질환심의위원회 소위원회를 구성하여 비소세포폐암 적응증의 급여기준에 대해 논의함.
- 3) 악성 흑색종에 dacarbazine 단독 및 병용요법 등, 비소세포폐암에 docetaxel, pemetrexed, gemcitabine, erlotinib, gefitinib 등이 공고되어 있음.
- 4) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험심사평가원 공고 제2016-343호(2017.1.1. 시행) I.항암화학요법 21. 악성 흑색종
- 5) FDA: 12.1 Mechanism of action
- 6) Molecular Basis of Cancer, 4th ed. (2015) Chapter 52: Cancer Immunotherapy with Vaccines and Checkpoint Blockade Figure 52-4.
- 7) Williams Textbook of Endocrinology, 13e (2016) Chapter 42. The Long-Term Endocrine Sequelae of Multimodality Cancer Therapy>Monoclonal Antibodies to PD1
- 8) Molecular basis of Cancer 4th ed(2015)
- 9) Williams Textbook of Endocrinology, 13e (2016)
- 10) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e, (2015)
- 11) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e (2015)
- 12) Ferri's Clinical Advisor (2017)
- 13) The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 3e (2016)
- 14) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e (2016)
- 15) Goldman-Cecil Medicine, 25e (2016)
- 16) NCCN Guidelines Version 5. 2017 : Non-Small Cell Lung Cancer
- 17) S. Novello, F. et al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines 2016 Ann Oncol (2016) 27 (suppl 5): v1-v27
- 18) Systemic Therapy for Stage IV Non - Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update(2015). JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
- 19) NCCN guidelines version 1. 2017 updates: Melanoma
- 20) BORGHAELI, Hossein, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non - small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine, 2015, 373.17: 1627-1639.
- 21) BRAHMER, Julie, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non - small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine, 2015, 373.2: 123-135.
- 22) Robert, Caroline, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. New England journal of medicine, 2015, 372.4: 320-330.
- 23) Weber, Jeffrey S., et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The lancet oncology, 2015, 16.4: 375-384.
- 24) 대한폐암학회()
- 25) 한국임상암학회()
- 26) 대한항암요법연구회(), 대한암학회()
- 27)
- 28) 약제의 결정 및 조정기준[별표2] 약제 제조업자·수입업자가 이행할 조건의 적용대상 및 유형(제7조 제

3항 관련)

- 29) [Redacted]
- 30) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 × 신청약가
- 31) [Redacted]
- 32) [Redacted]
- 33) [Redacted]
- 34) [Redacted]
- 35) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 × 신청약가
- 36) 대체 약제의 가중평균가 산출이 불가능한 경우에 해당하여 신청품의 도입으로 인한 재정 증분을 산출하지 않음. 「약제급여평가위원회 세부평가기준」 3.3 대체 약제의 가중평균가 산출이 불가능한 경우 대체 약제 가중평균가 산출이 어렵고, 대체 약제 소용비용의 산술평균(또는 중앙값)도 부적절하다고 판단되는 경우