

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

pembrolizumab 0.1g

(키트루다주, 한국엠에스디(유))

제형, 성분·함량 :

- 1병 중 pembrolizumab 100mg

효능 효과 :

- 흑색종

수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료.

- 비소세포폐암

PD-L1 발현 양성(발현 비율 $\geq 50\%$)으로서, EGFR 또는 ALK 변이가 없는 진행성 비소세포폐암환자에서의 1차 치료

PD-L1 발현 양성(발현 비율 $\geq 1\%$)으로서, 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 진행성 비소세포폐암의 치료. 다만 EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이 약을 투여하기 전에 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후에도 질병의 진행이 확인된 경우여야 한다.

약제급여평가위원회 심의일

2017년 제4차 약제급여평가위원회 : 2017년 4월 6일

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

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

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “1)수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종, 2)진행성 비소세포폐암”에 허가받은 약제로,
- PD-L1 발현 양성(발현 비율 \geq 50%)으로서, 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 진행성 비소세포폐암의 치료에서 대체약제 대비 생존기간 등 임상적 유용성의 개선이 인정되나, 경제성평가 결과 비용효과적이지 않음.
 - 다만, 신청품은 정부가 중증질환 보장성 강화를 위해 도입한 위험분담제 적용대상에 해당하고, 제약사가 제시한 위험분담제 유형(리펀드 방식)에 따른 경제성평가 결과와 중증질환 보장성 강화 정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려시 제출된 비용효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.
- 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종에서 대체약제 대비 무진행 생존기간 등의 임상적 유용성의 개선이 인정되나, 소요비용이 대체약제 대비 고가로 비용효과성이 불분명하므로 약값 전액을 본인 부담함.

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

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 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 악성 흑색종 및 비소세포폐암의 치료에 허가받은 면역항암제로, T cell의 PD-1 receptor에 결합하여, PD-1과 PD-L1/PD-L2의 결합을 차단하는 humanized monoclonal antibody임.⁵⁾⁶⁾
 - PD-1 pathway는 억제성 면역 조절 과정으로, T cell의 PD-1 수용체가 PD-L1/PD-L2와 결합하게 되면 T cell의 신호 활성화 과정이 억제되어 cytokine 생성 및 세포 용해 기능이 감소됨.⁷⁾ 이러한 작용의 정상적인 기능은 말초 조직에서 감염에 대한 면역반응이 일어날 시에 T cell의 활성을 저해하여 자가 면역 및 부수적인 조직 손상을 제한하는 것이나, 암 세포가 스스로 PD-L1/PD-L2를 발현하여 T cell 매개 면역 반응을 억제하는 경우가 있음.⁸⁾
- 신청품은 교과서⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾에 수록되어 있으며, 임상진료지침에서 악성 흑색종¹⁴⁾¹⁵⁾ 및 비소세포폐암¹⁶⁾¹⁷⁾ 환자의 치료에 사용하는 약제로 추천되고 있음.
 - **[비소세포폐암]** 임상진료지침에 따르면 PD-L1 발현 양성(PD-L1 발현율 \geq 50%) 환자의 1차 치료로 신청품을 우선적으로 권고하며(category1)¹⁸⁾, 1차 치료로 전신 화학요법에 실패한 경우 2차 치료로 신청품 등 systemic immune checkpoint inhibitors(pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab)을 권고하며(preferred, category1)¹⁹⁾ 기타 화학요법으로 docetaxel, pemetrexed(비편평), gemcitabine, erlotinib, gefitinib 등이 사용 가능함(category2B).²⁰⁾
 - **[악성 흑색종]** 임상진료지침에 따르면 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 1차 치료로 면역치료제로 신청품 등 Anti PD-1 단독요법(pembrolizumab, nivolumab)을 우선적으로 권고하며(category1), nivolumab/ipilimumab 병용요법, BRAF mutation 이 있는 경우 표적치료제 등을 추천하고 있음.²¹⁾
- 비소세포폐암의 2차 치료 관련하여, 신청품은 docetaxel 대비 PFS, OS 등의 임상효과의 개선을 보임.
 - [KEYNOTE-010]²²⁾ 백금 기반 화학요법제에 실패한 환자(n=1,034)를 대상으로 신

청품과 docetaxel 75mg/m²을 비교한 2/3상 임상시험 결과, PD-L1 발현율이 50% 이상인 환자군에서 전체생존기간(OS, overall survival)은 신청품 2mg/kg군(n=139)에서 14.9개월로 docetaxel군(n=152) 8.2개월 대비 유의한 개선(HR=0.54, p=0.0002)을 보였고, 무진행생존기간(PFS, progression free survival)은 신청품 2mg/kg군에서 5.0개월, docetaxel군에서 4.1개월로 유의한 개선(HR=0.59, p=0.0001)을 보였음.

- 악성 흑색종 관련하여, 신청품은 표준화학요법과 ipilimumab 대비 PFS, ORR 등의 임상효과의 개선을 보임.
 - [KEYNOTE-002]²³⁾ ipilimumab에 불응한 악성 흑색종 환자(n=540)를 대상으로, 신청품 2mg/kg/3주(n=180), 신청품 10mg/kg/3주(n=181), 표준화학요법(n=179)을 비교한 2상 임상시험 결과, PFS의 위험비(HR, Hazard ratio)는 표준화학요법과 비교하여 신청품 2mg/kg군에서 0.57(95% CI, 0.45 to 0.73; p<0.0001), 신청품 10mg/kg군에서 0.50(95% CI, 0.39 to 0.64; p<0.0001)로 유의한 개선을 보였음.
 - [KEYNOTE-006]²⁴⁾ ipilimumab을 투여한 적 없는 악성 흑색종 환자(n=834)를 대상으로 신청품 10mg/kg/2주(n=279), 신청품 10mg/kg/3주(n=277), ipilimumab 3mg/kg/3주(n=278)를 비교한 3상 임상시험 결과, PFS의 위험비는 ipilimumab군과 비교하여 신청품 10mg/kg/2주군에서 0.58(95% CI, 0.46 to 0.72; p<0.001)이고, 신청품 10mg/kg/3주군에서 0.58(95% CI, 0.47 to 0.72; p<0.001)이었고, ipilimumab군 대비 신청품군의 PFS에 대한 치료적 이익은 PD-L1 발현 양성, 음성군 모두에서 입증되었음.
- 관련 학회에서는, 신청품은 기존 치료법 대비 안전성, 유효성에서 모두 차별성을 가진다는 의견을 제시함.²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾

○ 비용 효과성

① 비소세포폐암

- 신청품은 ‘진행성 비소세포폐암의 2차 치료’에 허가받은 항악성종양제로 현행 급여기준²⁹⁾에서 인정되고 있는 “docetaxel, pemetrexed, gemcitabine, erlotinib, gefitinib” 단독요법 등을 대체 가능 약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제(docetaxel)와의 직접비교임상시험에서 1차 평가지표인 PFS, OS가 유의하게 개선되었으며, 대체약제 대비 소요비용이 고가로 경제성평가 대상에 해당함.
- 6개월(24주) 투약비용은 신청품이 [REDACTED] 원이고, 대체 약제는 [REDACTED] 원으로, 대체약제의 산술평균가로 환산된 신청약제의 단위비용은 [REDACTED] 원/병임.
 - 신청품의 1주기 투약비용은 [REDACTED] 임.
- 신청품은 위험분담제 적용대상³⁰⁾이고, 신청품의 경제성평가 검토 결과 ICER는 표시가

기준 [redacted] 원/QALY이고, 제시한 위험분담제안(환급형)에 따른 경제성평가 분석결과는 [redacted] 원/QALY임.³¹⁾

② 약성 후색종

- 신청품은 ‘수술이 불가능하거나 전이성인 후색종의 치료’에 허가받은 항악성종양제로, 현행 급여기준³²⁾에서 인정되고 있는 “dacarbazine 단독 및 병용요법(vinblastine+cisplatin+dacarbazine, cisplatin+dacarbazine+carmustine(비급여)+tamoxifen)” 등을 대체 가능 약제로 선정함.
- 신청품은 dacarbazine를 포함한 표준화학요법과의 직접비교임상시험에서 PFS, ORR 등이 유의하게 개선되었으며, 대체요법 대비 소요비용이 고가임.
- 6개월(24주) 투약비용은 신청품이 [redacted] 원이고, 대체 약제는 [redacted] 원임.³³⁾
 - 신청품의 1주기 투약비용은 [redacted] 원/3주임.
- 「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 영향³⁴⁾

① 비소세포폐암

- 신청약가 기준
 - 해당 적응증의 대상 환자수³⁵⁾는 약 [redacted] 명이고, 제약사 제시 예상사용량³⁶⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³⁷⁾은 1차년도 약 [redacted] 원, 3차년도에 약 [redacted] 원이며, docetaxel, pemetrexed, gemcitabine, erlotinib, gefitinib의 대체로 재정 소요금액은 1차년도 약 [redacted] 원, 3차년도 약 [redacted] 원 증가될 것으로 예상됨.³⁸⁾
- 위험분담제 적용 실제약가 기준
 - 제약사 제시 예상사용량³⁹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액⁴⁰⁾은 1차년도 약 [redacted] 원, 3차년도에 약 [redacted] 원이며, docetaxel, pemetrexed, gemcitabine, erlotinib, gefitinib의 대체로 재정소요금액은 1차년도 [redacted] 원, 3차년도 [redacted] 원 증가될 것으로 예상됨.⁴¹⁾

※ 신청품의 대상 환자수 및 연간 투여횟수 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음

② 약성 후색중

- 신청약가 기준

- 해당 적응증의 대상 환자수⁴²⁾는 약 [REDACTED]명이고, 제약사 제시 예상사용량⁴³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액⁴⁴⁾은 1차년도에 약 [REDACTED]원, 3차년도에 약 [REDACTED]원이 예상됨.⁴⁵⁾

- 위험분담제 적용 실제약가 기준

- 제약사 제시 예상사용량⁴⁶⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액⁴⁷⁾은 1차년도에 약 [REDACTED]원, 3차년도에 약 [REDACTED]원이 예상됨.⁴⁸⁾
- 신청품의 대상 환자수 및 연간 투여횟수 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음

○ 제 외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국 약가집에 수재되어 있음.
 - 조정평균가: [REDACTED]원/병

○ [REDACTED]

- [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]

Reference

- 1) 면역항암제 관련 협의체 1차 회의(2016.8.4), 2차 회의(2016.8.16)
- 2) 암질환심의위원회소위원회를 구성하여 비소세포폐암 적응증의 급여기준에 대해 논의함(2016.8.31.)
- 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) Hasrrison's Principles of Internal Medicine 19th Ed (2015)
- 6) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th Ed (2015)
- 7) Francisco L et al. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity, Immunol Rev 2010;236:219-242
- 8) Pardoll D et al. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012;12(4):252-264
- 9) Molecular Basis of Cancer, 4th ed. (2015)
- 10) Williams Textbook of Endocrinology, 13e (2016)
- 11) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e, 2015
- 12) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e
- 13) The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 3e (2016)
- 14) NCCN Guidelines Version 3.2016 : Melanoma
- 15) Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2015)
- 16) NCCN clinical practice guidelines in oncology v4. 2017: Non-Small Cell Lung Cancer
- 17) National Cancer Institute: Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®) - Health Professional Version (Updated: July 7, 2016)
- 18) NCCN Guidelines Version 5.2017 : Non-Small Cell Lung Cancer
- 19) NCCN Guidelines Version 5.2017 : Non-Small Cell Lung Cancer
- 20) NCCN Guidelines Version 5.2017 : Non-Small Cell Lung Cancer
- 21) NCCN Guidelines Version 1.2017 : Melanoma
- 22) Robert C et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.
- 23) Ribas A et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015 Aug;16(8):908-18.
- 24) Robert C et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2521-32.
- 25) 대한폐암학회 ()
- 26) 대한항암요법연구회()
- 27) 대한암학회()
- 28) 한국임상암학회()
- 29) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험심사평가원 공고 제2016-343호(2017.1.1. 시행) I.항암화학요법 21.악성 흑색종
- 30) 약제의 결정 및 조정기준 [별표2] 약제 제조업자·수입업자가 이행할 조건의 적용대상 및 유형 (제7조제3항 관련)

- 31) [REDACTED]
- 32) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험심사평가원 공고 제2016-343호(2017.1.1. 시행) I.항암화학요법 21.악성 흑색종
- 33) 대체 약제의 가중평균가 산출이 불가능한 경우에 해당함. 「약제급여평가위원회 세부평가기준」 3.3 대체 약제의 가중평균가 산출이 불가능한 경우 대체약제 가중평균가 산출이 어렵고, 대체 약제 소용비용의 산술평균(또는 중앙값)도 부적절하다고 판단되는 경우
- 34) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 35) 제약사제출자료에서 PD-L1 test 비율과 시장점유율을 [REDACTED]%로 산출함.
- ※ 학회의견 추정 환자수: 대한폐암학회: [REDACTED]명([REDACTED]), 대한암학회, 대한항암요법연구회, 임상암학회: PD-L1 발현율 미만영시 [REDACTED]명(대한항암요법연구회([REDACTED]), 대한암학회([REDACTED]), 한국임상암학회([REDACTED]))→발현율 [REDACTED]% 적용시 약 [REDACTED]명
- 36) 제약사 제출 예상 사용량 (1차년도: [REDACTED]명, 2차년도: [REDACTED]명, 3차년도: [REDACTED]명)
- 37) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 예상 사용량 x 신청약가
- 38) 재정증감액 = (신청약가-신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 산술평균가) x 제약사 제출 예상 사용량
- 39) 제약사 제출 예상 사용량 (1차년도: [REDACTED]명, 2차년도: [REDACTED]명, 3차년도: [REDACTED]명)
- 40) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 예상 사용량 x 신청약가
- 41) 재정증감액 = (신청약가-신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 산술평균가) x 제약사 제출 예상 사용량
- 42) 1) EDI 청구 환자수[REDACTED] 상병으로 dacarbazine을 청구한 환자수에 과거 3개년(2014~2016)간 연평균 성장률 반영:[REDACTED]명, 2) EDI 청구 환자수[REDACTED] 상병으로 dacarbazine, vinblastine, cisplatin, tamoxifen (흑색종 공고요법 중 interferon-α 제외)을 청구한 환자수에 과거 3개년(2014~2016)간 연평균 성장률 반영:[REDACTED]명, 3) 학회의견(대한항암요법연구회([REDACTED]), 대한암학회([REDACTED]), 한국임상암학회([REDACTED])): [REDACTED]명
- 43) 제약사 제출 예상 사용량 (1차년도: [REDACTED]정, 2차년도: [REDACTED]정, 3차년도: [REDACTED]정)
- 44) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 예상 사용량 x 신청약가
- 45) 대체 약제의 가중평균가 산출이 불가능한 경우에 해당하여 신청품의 도입으로 인한 재정 증분을 산출하지 아니함. 「약제급여평가위원회 세부평가기준」 3.3 대체 약제의 가중평균가 산출이 불가능한 경우 대체약제 가중평균가 산출이 어렵고, 대체 약제 소용비용의 산술평균(또는 중앙값)도 부적절하다고 판단되는 경우
- 46) 제약사 제출 예상 사용량 (1차년도: [REDACTED]정, 2차년도: [REDACTED]정, 3차년도: [REDACTED]정)
- 47) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 예상 사용량 x 신청약가
- 48) 대체 약제의 가중평균가 산출이 불가능한 경우에 해당하여 신청품의 도입으로 인한 재정 증분을 산출하지 아니함. 「약제급여평가위원회 세부평가기준」 3.3 대체 약제의 가중평균가 산출이 불가능한 경우 대체약제 가중평균가 산출이 어렵고, 대체 약제 소용비용의 산술평균(또는 중앙값)도 부적절하다고 판단되는 경우