

약제 요양급여의 적정성 평가결과

avelumab 200mg

(바벤시오주(아벨루맙)(머크(주)))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1 바이알 중 avelumab 200mg

☐ **효능 효과:**

- 성인에서의 전이성 메르켈세포암 치료로 단독요법

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2020년 제6차 약제급여평가위원회: 2020년 6월 11일

※ 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 “성인에서의 전이성 메르켈세포암 치료로 단독요법”에 허가받은 약제로, 비교약제인 etoposide/platinum(cisplatin, carboplatin) 병용요법(EP), cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine 병용요법(CAV)과 비교 시 무진행 생존기간, 전체 생존기간 등 임상적 유용성 개선이 인정되나, 소요비용이 고가임
- 다만, 신청품은 위험분담제 적용대상에 해당하고, 제약사가 제시한 위험분담제 유형(리펀드 방식), 건강보험 보장성 강화 정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려 시 경제성평가 결과에 따른 비용효과비가 수용 가능 범위에 속하므로 급여의 적정성이 있음
- 면역항암제 관련 협의체 논의 결과¹⁾를 고려하여 공단 협상 시 총액제한제 적용이 필요함

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인에서의 전이성 메르켈세포암 치료로 단독요법”에 허가 받은 약제로, etoposide와 platinum(cisplatin, carboplatin) 병용요법(EP), cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine 병용요법(CAV) 등이 급여되고 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 완전 인간 면역글로불린 G1(fully human immunoglobulin G1) 단클론 항체로, PD-L1과 결합하여 PD-1 및 B7.1(CD80)과의 상호작용을 차단하여 항종양 T세포 반응을 활성화함²⁾
- 신청품은 교과서³⁾⁴⁾ 및 임상진료지침⁵⁾에서 전이성 메르켈 세포암 치료에 사용하도록 권고되고 있음.
- [신청품: 단일군 2상 임상시험(JAVELIN part A)] 전이성 메르켈 세포암으로 진단받고 1가지 이상의 항암화학요법 치료를 받은 18세 이상의 환자(n=88)를 대상으로 신청품을 투여한 2상, 공개, 단일군, 다기관 임상시험에서
 - 1차 중간 분석 결과⁶⁾⁷⁾, 1차 평가지표인 반응률(Objective Response Rate, ORR)은 31.8%(95% CI, 21.9 - 43.1), 2차 평가지표인 반응지속기간(Duration Of Response, DOR) 중앙값은 도달하지 않았고(95% CI, 8.3개월-NR), 무진행 생존기간(Progression Free Survival, PFS) 중앙값은 2.7개월(95% CI, 1.4-6.9), 전체 생존기간(Overall Survival, OS) 중앙값은 11.3개월(95% CI, 7.5-14.0)이었음.

- 2차 중간 분석 결과⁸⁾⁹⁾, 1차 평가지표인 ORR은 33.0%(95% CI 23.3 - 43.8), 2차 평가지표인 mDOR은 도달하지 않았고(95% CI, 18.0개월-NE), mPFS는 2.7개월(95% CI, 1.4-6.9), mOS는 12.9개월(95% CI, 7.5-NE)이었음.
- Grade 3 이상의 치료관련 이상반응은 림프구 감소증(2%), 혈중 콜레스테롤 상승(1%), 아미노전이효소 상승(1%)이었음.
- 신청품은 희귀질환에 사용되어 근거 자료 생성이 어려운 점, 임상자문의견 및 제외국 평가 등을 종합적으로 고려 시, 무진행생존기간 및 전체생존기간 등 임상적 유용성 개선이 인정됨
- [대체약제: 전신항암요법 2차]¹⁰⁾ 전이성 메르켈 세포암으로 진단받고 2차 이상의 항암화학요법¹¹⁾ 치료를 받은 18세 이상의 성인 환자를 대상으로 후향적 분석을 한 결과,
 - 전체 환자(n=20) 중 면역 적격자¹²⁾(n=14)의 ORR은 28.6%(95% CI, 8.4-58.1), mDOR은 1.7개월(95% CI, 0.5-3.0), mPFS는 2.2개월(95% CI, 1.2-3.5), mOS는 4.3개월(95% CI, 2.1-6.2)이었음.
- [대체약제: 전신항암요법 2차]¹³⁾ 전이성 메르켈 세포암으로 진단받고 2가지 이상의 항암화학요법 치료를 받은 18세 이상의 성인 환자를 대상으로 후향적 분석을 한 결과,
 - 전체 환자(n=34) 중 면역 적격자(n=29)의 ORR은 10.3%(95% CI, 2.2-27.4), mDOR은 1.9개월(95% CI, 1.3-2.1), mPFS는 3.0개월(95% CI, 2.5-3.2), mOS는 5.3개월(95% CI, 4.3-6.0)이었음.
- 관련 학회¹⁴⁾¹⁵⁾에 따르면 신청품은 2차 이상의 치료제로서 1차 치료에 실패한 전이성 메르켈세포암 환자에게 우선적인 치료 방법으로 고려될 수 있는 약제임

○ 비용 효과성

- 국내 허가사항, 임상진료지침, 학회의견 등을 고려하여 etoposide/platinum(cisplatin, carboplatin) 병용요법(EP), cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine 병용요법(CAV)를 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제 대비 무진행 생존기간, 전체 생존기간 등 임상적 유용성 개선이 인정되며 소요비용이 고가로 경제성평가 대상에 해당함. 비교대안 항암화학요법(CAV, EP) 대비 신청품(avelumab)의 비용-효용 분석결과, ICER는 표시가 기준 ■■■■■원/QALY, 실체가 기준 ■■■■■원/QALY임
- 신청품은 항암제로 치료적 위치가 동등한 제품이 없으며 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되므로 위험분담 적용 대상에 해당하며 제약사가 제시한 환급형태의 위험분담안은 수용 가능함.

○ 재정 영향¹⁶⁾

- 제약사 제출 예상사용량¹⁷⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹⁸⁾은 표시가 기준으로 1차년도 약 ■■■원, 3차년도 약 ■■■원이고, 실제가 기준으로 1차년도 약 ■■■원, 3차년도 약 ■■■원임.

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여기간, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 7개국(미국, 일본, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국)의 약가집에 수재되어 있음.

References

- 1) 면역항암제 관련 협의체 2차 회의 결과 보고()
- 2) Boyerinas B, Jochems C, Fantini M, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti-PD-L1 antibody avelumab (MSB0010718C) on human tumor cells. Cancer Immunol Res. 20153(10):1148-1157
- 3) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018, Chapter 72: Cancer of the Skin
- 4) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e
- 5) NCCN Guidelines Version 1. 2020, Merkel Cell Carcinoma
- 6) Kaufman et al, Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial, Lancet Oncol 2016; 17: 1374 - 85
- 7) median follow up: 10.4 months(IQR 8.6-13.1)
- 8) Kaufman et al, Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial, Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2018) 6:7
- 9) median follow up: 16.4 months(range, 12.1-25.4)
- 10) Cowey et al, Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. Future Oncol (2017), 13(19), 1699-1710
- 11) Cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine, Carboplatin + etoposide, Cisplatin + etoposide 등
- 12) 투여받은 항암제: topotecan(35%), CAV(25%), irinotecan(10%), paclitaxel(5%), carboplatin(5%), carboplatin+etoposide(5%), carboplatin+gemcitabine(5%), docetaxel(5%), etoposide(5%)
- 13) Becker et al, Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe, Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 45)
- 14) 대한암학회()
- 15) 대한항암요법연구회()
- 16) 동 제정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
 - 1) Schmerling et al, Burden of Disease, Early Diagnosis, and Treatment of Merkel Cell Carcinoma in Latin America, Journal of Global Oncology
 - 2) Becker et al, Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA, Future Oncol. (2017) 13(19), 1699 - 1710
- 17) 제약사 제출 예상 사용량 1차년도 ■■■병, 2차년도 ■■■병, 3차년도 ■■■병
- 18) 절대제정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가