

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

ramucirumab 0.1g, 0.5g

(사이람자주 10밀리그램/밀리리터(라무시루맙, 유전자재조합), 한국릴리(유))

☐ 제형, 성분·함량

- 1 병(10mL) 중 ramucirumab 100mg
- 1 병(50mL) 중 ramucirumab 500mg

☐ 효능 효과

- 플루오로피리미딘 또는 백금을 포함한 항암화학요법 도중이나 이후에 질병이 진행된 진행성 또는 전이성의 위 또는 위식도 접합부 선암 환자에게 단독요법 또는 파클리탁셀과 병용요법으로 사용

☐ 약제급여평가위원회 심의일

2018년 제2차 약제급여평가위원회 : 2018년 1월 25일

- 암질환심의위원회 심의일 : 1)

※ 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 “플루오로피리미딘 또는 백금을 포함한 항암화학요법 도중이나 이후에 질병이 진행된 진행성 또는 전이성의 위 또는 위식도 접합부 선암환자에 단독 또는 파클리탁셀과 병용요법으로 사용”에 허가받은 약제로,
- 신청품과 파클리탁셀 병용요법은 파클리탁셀과 비교 시, 전체생존기간, 무진행생존기간 연장 등의 임상적 유용성 개선이 인정되나, 소요비용이 고가임
 - 다만, 신청품은 위험분담제 적용대상에 해당하고, 제약사가 제시한 위험분담제 유형(환급형)에 따른 경제성평가 결과와 건강보험 보장성 강화 정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려 시 비용 효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음
- 신청품 단독요법은 대체 약제 대비 임상적 유용성 개선이 불분명하고, 대체약제 대비 소요비용이 고가로 이에 상응하는 비용효과성이 불분명하므로 약값 전액을 본인 부담함

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “플루오로피리미딘 또는 백금을 포함한 항암화학요법 도중이나 이후에 질병이 진행된 진행성 또는 전이성의 위 또는 위식도 접합부 선암 환자에게 단독요법 또는 파클리탁셀과 병용요법으로 사용”에 허가 받은 약제로, 현재 해당 적응증에 사용가능한 약제로 irinotecan등이 등재되어 있어 대체 가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 아니함

○ 임상적 유용성

- 신청품은 VEGF (vascular endothelial growth factor) 2 길항제로, 교과서 및 가이드라인에서 단독 또는 병용요법으로 진행성 또는 전이성 위 또는 위식도 접합부 선암에서 2차 치료제로 권고되고 있음²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾
- 신청품과 파클리탁셀 병용요법은 파클리탁셀 대비 무진행생존기간, 전체생존기간에서 유의한 개선을 보임
 - 1차 항암화학요법으로 anthracycline을 병용하거나 혹은 병용하지 않은 백금계와 fluoropyrimidine의 병용요법으로 치료 도중 또는 마지막 용량 투여 후 4개월 이내

에 질병이 진행된 18세 이상 전이성 또는 절제 불가능한 국소 진행성 위 또는 위식도 접합부 선암 환자(n=665)를 대상으로 무작위배정 (신청품: 위약 = 1:1), 이중맹검, 임상 3상시험에서 효과와 안전성을 비교한 결과7),

- ✓ 일차평가지표인 전체생존기간은 신청품과 파클리탁셀 병용요법군에서 9.6개월로 파클리탁셀 요법군 7.4개월 대비 유의하게 연장되었고(HR 0.807, 95% CI 0.678-0.962, P=0.017), 이차평가지표인 무진행생존기간은 신청품과 파클리탁셀 병용요법군에서 4.4개월(95% CI 4.2-5.3)로 파클리탁셀 요법군에서 2.9개월(95% CI 2.8-3.0)대비 유의한 개선을 보임(HR 0.635, 95% CI 0.536-0.752, P<0.0001)
- ✓ Grade 3 또는 4 이상반응 발생은 신청품과 파클리탁셀 병용요법군에서 높았음. 이상반응에는 Grade 3 또는 4의 호중구감소증, 백혈구감소증, Grade 3의 고혈압, 복통, 피로가 포함되었음

- 신청품 단독요법은 위약 대비 무진행생존기간, 전체생존기간에서 유의한 개선을 보임

- 1차 항암화학요법으로 백금계 또는 fluoropyrimidine을 포함한 요법의 마지막 용량 투여 후 4개월 이내, 백금계 또는 fluoropyrimidine을 포함한 보조요법(adjuvant therapy)의 마지막 용량 투여 후 6개월 이내에 질병이 진행된 24-87세 전이성 또는 절제불가능한 국소 재발성 위 또는 위식도 접합부 선암 환자(n=355)를 대상으로 무작위배정 (신청품: 위약 = 2:1), 이중맹검, 임상 3상시험에서 효과와 안전성을 비교한 결과8),
- ✓ 일차평가지표인 전체생존기간은 신청품 단독요법군에서 5.2개월로 위약 3.8개월 대비 유의하게 연장되었고(HR 0.776, 95% CI 0.603-0.998, P=0.047), 이차평가지표인 무진행생존기간은 신청품 단독요법군에서 2.1개월로 위약 1.3개월대비 유의한 개선을 보임(HR 0.483, 95% CI 0.376-0.620, P<0.0001)
- ✓ 모든 Grade 이상반응은 신청품 단독요법군에서 위약 투여군 대비 높았으며, Grade 3 이상의 반응은 신청품 단독요법군과 위약 투여군에서 유사하였음

- 관련 학회9)에 의하면, Ramucirumab은 VEGFR-2에 특이적으로 결합하는 표적치료제로 기존의 항암화학요법제제와는 다른 작용기전을 가짐. 다른 표적치료제들이 위암의 2차에서 생존기간 연장 입증에 실패한 데 비하여, Ramucirumab은 1차 항암화학요법 실패 후 2차 단계에서 사용하여 생존기간을 연장시킨 첫 번째 표적치료제로 그 의의가 큼

- 전이성 또는 재발성 위암의 치료목표는 생존기간 연장과 삶의 질을 높이는 것인데 Ramucirumab 병용요법은 전체생존기간 및 무진행생존기간등이 유의하게 향상되었고, 전반적으로 삶의 질이 안정되거나 더 개선됨
- 허가사항, 작용기전, 임상근거를 고려시, Ramucirumab 병용요법은 치료성적이 우월하여 기존 항암화학요법보다 우선적으로 사용하는 것이 타당하며, Ramucirumab 단독요법은 기존 항암화학요법 대비 치료성적은 유사하나 독성 측면에서의 장점 등을 고려하여 선택적으로 사용 가능할 것임

○ 비용 효과성¹⁰⁾

- 허가사항, 급여기준, 교과서, 임상진료지침, 학회의견 등을 고려 하여 병용요법에서는 paclitaxel, docetaxel, irinotecan, 단독요법에서는 irinotecan을 대체약제로 선정함
- 신청품과 파클리탁셀 병용요법의 1주기 소요비용은 ■■■■■원/표시가 기준, ■■■■■원/실제가 기준으로 대체약제의 소요비용■■■■■원 ~ ■■■■■원 대비 고가임
- 신청품 단독요법의 1주기 소요비용은 ■■■■■원/표시가 기준, ■■■■■원/실제가 기준으로 대체약제의 소요비용 ■■■■■원~ ■■■■■원 대비 고가임
- 신청품과 파클리탁셀 병용요법의 경제성 평가 검토 결과, 점증적 비용-효과비 (ICER)는 표시가 기준 ■■■■■원/QALY이고, 실제가 기준 ■■■■■원/QALY임

○ 재정 영향¹¹⁾

- 해당약제의 대상 환자수는 병용요법의 경우 약 ■■■■■명¹²⁾이고, 제약사 제출 예상사용량¹³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액¹⁴⁾은 표시가 기준 1차년도에 약 ■■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■■원이고 실제가 기준 1차년도에 약 ■■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■■원으로 예상됨
- 해당약제의 대상 환자수 단독요법의 경우 약 ■■■■■¹⁵⁾이고, 제약사 제출 예상사용량¹⁶⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정 소요금액¹⁷⁾은 표시가 기준 1차년도에 약 ■■■■■원, 3차년도에 약■■■■■원이고 실제가 기준 1차년도에 약 ■■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■■원으로 예상됨

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

○ 제외국 약가집 수재현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국, 일본 약가집에 수재되어 있음

Reference

- 1) 기결정신청 () 당시 심의
- 2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th
- 3) Current Medical Diagnosis & Treatment, 2015
- 4) Goldman Cecil Medicine, 2th, 192, 1313-1320
- 5) NCCN guideline, version 5, 2017 > gastric cancer
NCCN guideline, version 4, 2017 > esophagogastric junction cancers
- 6) ESMO, 2016, ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up > Gastric cancer
- 7) Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Wilke H, Muro K, Cutsem EV, et al. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1224-35
- 8) Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebocontrolled, phase 3 trial. Fuchs CS, et al. *Lancet* 2014;38:31-9
- 9) 한국임상암학회(), 대한위암학회(), 대한항암요법연구회(), 대한암학회(), 대한소화기학회()
- 10) 소요비용은 전처리 소요비용 등이 추가될 수 있음 (신청품의 경우 히스타민 H1 길항제로 전처리)
- 11) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 12) 국가암등록사업연례보고서 (2016) 및 국가통계포털 암등록통계 조회 참조

- 13) 제약사 제출 예상 사용량 (단위: 병)

	1차년도	2차년도	3차년도
500mg/50ml			
100mg/10ml			

- 14) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상사용량 x 신청약가 (포장단위 10mL 절대재정소요금액 + 포장단위 50mL 절대재정소요금액)
- 15) 국가암등록사업연례보고서 (2016) 및 국가통계포털 암등록통계 조회 참조

- 16) 제약사 제출 예상 사용량 (단위: 병)

	1차년도	2차년도	3차년도
500mg/50ml			
100mg/10ml			

- 17) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상사용량 x 신청약가 (포장단위 10mL 절대재정소요금액 + 포장단위 50mL 절대재정소요금액)