

약제 요양급여의 적정성 평가결과

ipilimumab 50mg, 200mg(5mg/mL) (여보이주50,200밀리그램, (유)한국비엠에스제약)

□ 제형, 성분·함량:

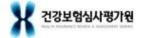
- 10mL/병 중 ipilimumab 50mg
- 40mL/병 중 ipilimumab 200mg

□ 효능 효과:

- 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료의 단독요법 또는 니볼루맙과의 병용 요법
- 이전 치료 경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 니볼루맙과의 병용요법
- 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 치료 후 재발한, 고빈도-현미부수 체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함 (mismatch repair deficient, dMMR)이 있는 전이성 직결장암 성인 환자에서 니볼 루맙과의 병용요법

□ 약제급여평가위원회 심의일 2021년 제3차 약제급여평가위원회 : 2021년 4월 8일

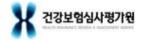
- 암질환심의위원회 심의일: 2020년 6월 3일
- ※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용 (신청자의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개 대상에서 제외하였습니다.





가. 평가 결과

- 신청품은 "이전 치료 경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 니볼루맙과 의 병용요법", "수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료의 단독요법 또는 니볼루맙과의 병용요법" 등에 허가받은 약제로, 이전 치료 경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 니볼루맙과의 병용요법의 경우, 대체약제(sunitinib, pazopanib 단독요법) 대비 무진행생존기간 및 전체생존기간이 연장되어 임상적 유용성 연장되어 임상적 유용성 개선이 인정되나, 소요비용이 고가임
 - 다만, 신청품은 위험분담제 적용대상에 해당하고, 제약사가 제시한 위험분담안과 건강 보험보장성강화정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려 시 경제성평가 결 과에 따른 비용효과비가 수용 가능 범위에 속하므로 급여의 적정성이 있음
 - 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료로 니볼루맙과의 병용요법의 경우, 대체약 제(nivolumab, pembrolizumab 단독요법) 대비 임상적 유용성 개선이 인정되나, 소요비용이 고가로 비용효과성이 불분명하므로 약값 전액을 본인 부담토록 함.
- 기타, 면역항암제 관련 협의체 논의 결과 및 재정에 대한 부담 등을 고려, 공단 협상 시 총액제한제 적용이 필요함



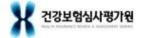


나. 평가 내용

- 진료상 필수여부
 - 신청품은 "1)이전 치료 경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 니볼루 맙과의 병용요법, 2)수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료의 단독요법 또는 니 볼루맙과의 병용요법"에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 사용할 수 있는 약제가 공고되어 있어 대체가능성 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움
 - 신세포암에 sunitinib, pazopanib 등이 공고되어 있음1)
 - 흑색종에 pembrolizumab, nivolumab 등이 공고되어 있음2)

○ 임상적 유용성

- 신청품은 CTLA-4 수용체를 차단하여 항원제시 세포의 B7과 T 세포의 CTLA-4 수용 체 간의 결합을 막아 T 림프구의 면역활성을 유지시키며 증식을 촉진시키는 기전의 면역항암제임3)
- 신청품은 교과서⁴⁾⁵⁾에 수재되어 있으며, 임상진료지침에서 신세포암⁶⁾⁷⁾ 및 악성흑색 종⁸⁾⁹⁾ 환자의 치료에 사용하는 약제로 권고하고 있음
 - [신세포암] 신청품과 nivolumab의 병용요법이 sunitinib 대비 우수한 결과를 보인 연구를 바탕으로 중간 및 고위험 투명세포 신장암에서 우선적으로 권고(preferred, category 1)하며 이는 공고로 인정되는 sunitinib, pazopanib 요법(other recommended, category 2A)에 비해 높은 수준의 권고임
 - [흑색종] 신청품과 nivolumab의 병용요법이 nivolumab 단독 요법, ipilimumab 단독 요법 대비 우수한 결과를 보였음을 언급하며 현재 공고로 급여되는 nivolumab 단독 요법, pembrolizumab과 동등한 수준(category 1)으로 권고함
- **신세포암**에서 신청품과 nivolumab의 병용요법은 중간 혹은 고위험군에서 sunitinib 대비 OS, PFS, ORR이 유의하게 개선됨
 - [CheckMate 214]¹0)¹1) 이전에 항암치료를 받지 않은 18세 이상의 진행성 투명세포 신세포암 환자(n=1,096)를 대상으로 신청품과 nivolumab 병용요법과 sunitinib 단독요법을 비교한 무작위 공개 3상 연구 결과, 중간/고위험군에서 OS는 신청품군, sunitinib군에서 각각 48.1개월(95% CI 35.6-NE), 26.6개월(95% CI 22.1-33.5)로 신청품군에서 유의하게 높았으며[HR 0.65, 95%CI 0.54-0.78], PFS는 11.2개월(95% CI 8.4-16.1), 8.3개월(95% CI, 7.0-10.8)로 신청품군에서 유의하게 높았고[HR 0.74, 95%CI 0.62-0.88], ORR은 신청품군, sunitinib군에서 각각 41.9%(95% CI, 37.1-46.7), 26.8%(95% CI, 22.6-31.3)을 나타냄[p<0.0001]





- **흑색종**에서 신청품과 nivolumab의 병용요법은 PD-L1<1%에서 nivolumab 대비 OS, PFS가 유의하게 개선됨
 - [CheckMate 067]¹²⁾¹³⁾ 이전에 항암치료를 받지 않은 18세 이상의 수술 불가능한 stage III 및 stage IV 흑색종 환자(n=945)를 대상으로 신청품과 nivolumab 병용요 법과 nivolumab 단독요법을 비교한 무작위 이중 맹검 3상 연구 결과, PD-L1<1% 환자군에서 OS는 신청품군, nivolumab군에서 각각 61.4개월(95% CI, 26.4-NR), 23.5개월(95% CI, 13.0-36.5)이었고(HR 0.69, 95% CI, 0.5-0.97), PFS는 신청품군, nivolumab군에서 각각 11.2개월(95% CI, 6.9-22.2), 2.8개월(95% CI, 2.8-5.6)을 나타 냄(HR 0.66, 95% CI, 0.48-0.91)
- 관련 학회¹⁴⁾에서는 신청품과 nivolumab 병용요법의 급여가 필요하다는 의견임
 - [신세포암] 신청품과 nivolumab 병용요법은 신세포암에서 현재 사용되고 있는 표적 항암제와는 다른 기전을 가진 면역항암제로서 이전 치료 경험이 없는 중간 혹은 고 위험 진행성 투명세포암에서 기존 치료 대비 개선된 효과를 보였고 이 효과가 장기간 지속되는 점을 언급하며 NCCN, ESMO 등 가이드라인에서도 신청품을 권고하는 바 신청품의 급여가 필요하다는 의견임
 - [흑색종] 신청품과 nivolumab 병용요법은 흑색종에서 현재 공고로 급여되고 있는 nivolumab 단독요법과의 비교 연구에서 우월한 생존 연장 효과와 약제반응률을 보였으므로, 비록 흑색종 환자가 소수이고 현재 nivolumab, pembrolizumab 단독요법이 급여되고 있지만 동 요법의 필요성이 인정되므로 신청품의 급여가 적절하다는 의견임

○ 비용 효과성

<신세포암>

- 신청품은 '이전 치료 경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 니볼루맙과의 병용요법'에 허가받은 항악성종양제로 현행 급여기준¹⁵⁾에서 인정되고 있는 'sunitinib 단독요법' 및 'pazopanib 단독요법' 등을 대체 가능 약제로 선정함
- 신청품과 nivolumab의 병용요법은 sunitinib 단독요법과의 직접비교임상시험에서 1차 평가지표인 중간 혹은 고위험군에서 OS, PFS, ORR이 유의하게 개선되었으며, 대체약 제 대비 소요비용이 고가로 경제성평가 대상에 해당함
- 투여기간 당 신청품과 nivolumab 병용요법의 투약비용은 (실제가) 원, (표시가) 원이고, 대체약제의 가중투약비용은 원임
- 신청품은 위험분담제 적용대상¹⁶⁾에 해당하고, 경제성평가 검토 결과 ICER는 비교약제



HIRA

에 따라 표시가 기준 원[~] 원/QALY이고, 제시한 위험분담제 안(환급형)에 따른 경제성평가 분석결과는 원[~] 원/QALY 임17)

<흑색종>

- 신청품은 '수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료의 니볼루맙과의 병용요법'에 허가받은 항악성종양제로, 현행 급여기준¹⁸⁾에서 인정되고 있는 'nivolumab 단독요법' 및 'pembrolizumab 단독요법'을 대체 가능 약제로 선정함
- 신청품과 nivolumab의 병용요법은 nivolumab 단독요법과의 직접비교임상시험에서 급여 기준(안)의 투여대상인 PD-L1<1% 군에서 OS, PFS가 유의하게 개선되었으나, 대체요 법 대비 소요비용이 고가로 비용효과적이지 않음
- 투여기간 당 투약비용은 신청품과 nivolumab 병용요법이 (실제가) 원, (표시가) 원이고, 대체약제는 (실제가) 원, (표시가) 원임

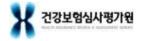
○ 재정 영향19)

<신세포암>

- 제약사 제출 예상 사용량²⁰⁾을 기준으로 신청품 도입 후 절대재정소요금액²¹⁾은 표시가 격 기준 1차년도 약 원, 3차년도 원, 실제가격 기준 1차년도 약 원, 3차년도 원이 예상됨. 대체 약제의 대체로 인해 재정소요금액²²⁾이 실제가격 기준 1차년도에 약 원, 3차년도에 원 증가할 것으로 예상됨

<흑색종>

- 제약사 제출 예상 사용량²³⁾을 기준으로 신청품 도입 후 절대재정소요금액²⁴⁾은 표시가 격 기준 1차년도 약 원, 3차년도 원, 실제가격 기준 1차년도 약 원, 3차년도 약 원, 3차년도 약 원이 예상됨. 대체 약제의 대체로 인해 재정소요금액²⁵⁾이 실제가격 기준 1차년도에 약 원, 3차년도에 원 증가할 것으로 예상됨
 - ※ 신청품의 대상 환자수 및 투여기간, 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음
- 제외국 약가집 수재 현황
 - 신청품은 A7 국가 중 7개국(미국, 일본, 영국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스)의 약가 집에 수재되어 있음



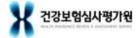


References

- 1) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험 심사평가원 공고 제2020-321호(2020.12.1. 시행) I.항암화학요법 13.신장암
- 2) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항, 건강보험 심사평가원 공고 제2020-321호(2020.12.1. 시행) I.항암화학요법 21. 악성 흑색종
- 3) Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy, first Edition (2017)
- 4) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11e (2019)
- 5) Abeloff's Clinical Oncology, Sixth Edition (2020)
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer. version 1. 2021
- 7) ESMO eUpdate Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations (2020.2.7.)
- 8) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cutaneous melanoma, version 1, 2021
- Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2019
- 10) R.J. Motzer et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018;378(14):1277-1290
- 11) Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO Open 2020;5:e001079. doi:10.1136/esmoopen-2020-001079
- 12) J. Larkin et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015;373:23-34
- 13) J. Larkin et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2019;381:1535-46
- 14) 대한항암요법연구회(), 대한종양내과학회(), 대한비뇨기과학회(
- 15) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험 심사평가원 공고 제2020-321호(2020.12.1. 시행) I.항암화학요법 13.신장암
- 16) 약제의 결정 및 조정기준 [별표2] 약제 제조업자・수입업자가 이행할 조건의 적용대상 및 유형

	 구 부	ICER (원/QALY)		
	T T	Sunitinib 대비	Pazopanib 대비	
	표시가기준			
17)	실제가기준			

- 18) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험 심사평가원 공고 제2020-321호(2020.12.1. 시행) I.항암화학요법 21. 악성 흑색종
- 19) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)





20) 제약사제출 예상 사용량

약품명	1차년도	2차년도	3차년도
여보이 50mg			

- 21) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 예상 사용량 x 신청약가
- 22) 재정증분 = 제약사 제시 연도별 예상사용량 × (신청품의 1년 투약비용 대체약제의 1년 투약비용)

23) 제약사제출 예상 사용량

약품명	1차년도	2차년도	3차년도
역보이 50mg			
옵디보 20mg			
옵디보 100mg			

- 24) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 예상 사용량 x 신청약가
- 25) 재정증분 = 제약사 제시 연도별 예상사용량 × (신청품의 1년 투약비용 대체약제의 1년 투약비용)