

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 병용요법
- 이전 치료 경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 니볼루맙과의 병용요법
- 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 치료 후 재발한, 고빈도-현미부수체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(mismatch repair deficient, dMMR)이 있는 전이성 직결장암 성인 환자에서 니볼루맙과의 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 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

- 신청품은 “이전 치료 경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 니볼루맙과의 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 건강보험보장성강화정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려 시 경제성평가 결과에 따른 비용효과비가 수용 가능 범위에 속하므로 급여의 적정성이 있음
 - 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료로 니볼루맙과의 병용요법의 경우, 대체약제(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 니볼루맙과의 병용요법, 2)수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료의 단독요법 또는 니볼루맙과의 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 수용체 간의 결합을 막아 T 림프구의 면역활성을 유지시키며 증식을 촉진시키는 기전의 면역항암제임³⁾
- 신청품은 교과서⁴⁾⁵⁾에 수록되어 있으며, 임상진료지침에서 신세포암⁶⁾⁷⁾ 및 악성흑색종⁸⁾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 병용요법과 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 나타냄(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 표적항암제와는 다른 기전을 가진 면역항암제로서 이전 치료 경험이 없는 중간 혹은 고위험 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 억제반응률을 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, 대체약제 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

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

<후색종>

- 신청품은 ‘수술이 불가능하거나 전이성인 후색종의 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 급여기준(안)의 투여대상인 PD-L1<1% 군에서 OS, PFS가 유의하게 개선되었으나, 대체요법 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 표시가격 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

<후색종>

- 제약사 제출 예상 사용량²³⁾을 기준으로 신청품 도입 후 절대재정소요금액²⁴⁾은 표시가격 기준 1차년도 약 [] 원, 3차년도 [] 원, 실제가격 기준 1차년도 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 약가집에 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
- 9) 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 분	ICER (원/QALY)	
	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			
옵디보 100mg			

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
여보이 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)