

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

atezolizumab 1200mg(60mg/ml)

(티센트릭주1200밀리그램, (주)한국로슈)

☐ 제형, 성분·함량 :

- 1 바이알(20ml)중 atezolizumab 1200mg

☐ 효능 효과 :

- 1. 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자로서 다음 중 하나에 해당함
가. 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 질병 진행
나. 백금 기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjutant) 치료 12개월 이내에 질병 진행
- 2. 백금 기반 화학요법제 치료 중 또는 치료 이후에 질병이 진행된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자. 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 제14차 약제급여평가위원회 : 2017년 11월 29일

- 암질환심의위원회 심의일 : 2017년 8월 30일, 2017년 10월 17일

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

가. 평가 결과

□ 최종결과

- 제약사가 [REDACTED] 원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음

※ 2017년 제14차 약제급여평가위원회 평가결과: 비급여

- 신청품은 “1)국소 진행성 또는 전이성 요로상피암, 2)국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암”에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 효과의 차이가 있다고 보기 어려우나, 대체약제 가중투약비용 대비 고가로 비용 효과성이 불분명하므로 비급여함.
- 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액1)([REDACTED])이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 이 경우 약가협상생략기준금액(대체약제 가중평균가의 100%)에 해당하므로 상한금액 협상절차를 생략함.

○ 기타사항

- 면역항암제 관련 협의체2) 논의 결과 및 신청약의 재정에 대한 부담 등을 고려시 공단 협상시 총액제한제 적용이 필요함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “1)국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암, 2)국소 진행성 또는 전이성 요로상피암”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 ‘국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자와 백금 기반 화학요법제 치료 중 또는 치료 이후에 질병이 진행된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자’의 치료에 허가받은 면역관문억제제로, 종양 세포(Tumour cell; TC)와 종양 침윤 면역 세포(Tumour-infiltrating immune cell; IC)에 발현된 PD-L1을 표적으로 차단하는 humanized monoclonal antibody임.⁵⁾⁶⁾

- 신청품은 교과서⁷⁾⁸⁾⁹⁾에 새로운 PD-L1 저해제로써 임상 시험 결과 등이 수재되어 있으며, 임상진료지침에서 요로상피암¹⁰⁾ 및 비소세포폐암¹¹⁾¹²⁾ 환자의 치료에 사용하는 약제로 추천되고 있음.
- **요로상피암과 관련하여**
 - **[IMVIGOR210]¹³⁾** 백금 기반 화학요법제 치료를 받은 뒤 진행된 수술 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자를 대상으로 신청품을 3주에 1200mg씩 투여한 2상 단일군 임상시험 결과, 반응률(ORR, objective response rate)은 과거 대조군(historical control) 10%에 비해, 전체 환자군에서 15%(95% CI, 11 to 20; p=0.0058), PD-L1 발현율에 따른 IC 2/3군에서 26%(95% CI, 19 to 37; p<0.0001), IC 1/2/3군에서 18%(95% CI, 13 to 24; p=0.0004)로 나타났음.
 - **[IMVIGOR211]¹⁴⁾** 백금 기반 치료에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자를 대상으로 무작위배정 비교 3상 임상시험 결과, 대조군(docetaxel, paclitaxel, vinflunine)에 비하여 1차 평가 지표(primary endpoint)인 IC 2/3군에서 전체 생존기간이 11.1개월로 대조군 10.6개월 대비 통계적 유의하지 않았지만(HR=0.87, 95% CI, 0.63 to 1.21; p=0.41), 전체 환자군에서 대조군 대비 생존기간이 통계적으로 유의하게 개선됨(8.6개월 vs 8.0개월, HR=0.85, 95% CI, 0.73 to 0.99; p=0.038).
- **비소세포폐암과 관련하여**
 - **[OAK]¹⁵⁾** 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 중 세포독성 화학요법 치료를 이전에 받은 NSCLC stage IIIB 또는 IV 환자(n=850명)를 대상으로 신청품 1200mg/3주, docetaxel 75mg/m²/3주를 비교한 3상 임상시험 결과, 1차 평가지표인 전체생존기간(OS, overall survival) 중앙값은 신청품군(n=425)에서 13.8개월, docetaxel군(n=425) 9.6개월 대비 유의한 개선을 보였음(HR=0.73, 95% CI, 0.62 to 0.87; p=0.0003).
(PD-L1 발현율에 따른 하위그룹 분석) 전체생존기간(OS, overall survival) 중앙값은 TC 2/3 or IC 2/3 군에서 신청품군 16.3개월, docetaxel군 10.8개월로 나타났음(HR=0.67, 95% CI, 0.49 to 0.9; p=0.0080).
 - **[POPLAR]¹⁶⁾** 백금계 화학요법으로 치료 받은 적이 있는 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자를 대상(n=284)으로 신청품 1200mg/3주, docetaxel 75mg/m²/3주를 비교한 2상 임상시험 결과, 전체생존기간(OS, overall survival) 중앙값은 신청품군(n=144)에서 12.6개월, docetaxel군(n=143) 9.7개월 대비 유의한 개선을 보였음(HR=0.73, 95% CI, 0.53 to 0.99; p=0.04).
(PD-L1 발현율에 따른 하위그룹 분석) 전체생존기간(OS, overall survival) 중앙값은

TC2/3 or IC2/3 군에서 신청품군 15.1개월, docetaxel군 7.4개월 대비 유의한 개선을 보였음(HR=0.54, 95% CI, 0.33 to 0.89; p=0.014).

- 관련 학회에서는, 요로상피암¹⁷⁾¹⁸⁾과 관련하여 해당 약제는 NCCN 가이드라인에서 category 2A로 추천되고 있으며 객관적 반응을 개선과 지속적인 항종양반응, 기존 화학요법 대비 적은 이상반응이 기대되며, 비소세포폐암¹⁹⁾²⁰⁾과 관련하여 3상 임상시험(OAK trial)을 통해 OS의 개선 등의 유의한 치료적 효과를 입증하였고 고정 용량에 의한 편의성 증가, 조직학적 구분에 관계없이 사용할 수 있는 장점이 있다는 의견임.

○ 비용 효과성

- 허가사항, 급여기준, 교과서, 임상진료지침, 학회의견 등을 고려하여 요로상피암에 gemcitabine, 비소세포폐암에 nivolumab, pembrolizumab을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품의 1주기(3주) 투약비용(■■■■원)은 대체약제의 3주 투약비용 ■■■■원 대비 고가임.
 - 대체약제 가중평균가로 환산된 금액: ■■■■원
 - 약가협상생략기준금액: ■■■■원²¹⁾

○ 재정 영향

① 요로상피암

(가) 신청약가 기준

- 해당적응증의 대상 환자수²²⁾는 약 ■■■■이며, 제약사 제출 예상사용량²³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁴⁾은 1차년도 약 ■■■■원, 3차년도 약 ■■■■원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액이 1차년도에 약 ■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■원 증가될 것으로 예상됨.²⁵⁾

(나) 대체 약제 가중평균가로 환산된 가격 기준

- 대체 약제 가중평균가로 환산된 가격을 기준으로 제약사 제출 예상사용량 적용 시 신청품 도입 후 절대재정소요금액²⁶⁾은 1차년도에 약 ■■■■원, 3차년도에 약 ■■■■원이 되고, 대체 약제의 대체로 인한 재정증분은 없을 것으로 예상됨

※ 신청품의 대상 환자수 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음

② 비소세포폐암

(가) 신청약가 기준

- 해당적응증의 대상 환자수²⁷⁾는 약 ■■■명이며, 제약사 제출 예상사용량²⁸⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁹⁾³⁰⁾은 1차년도 약 ■■■원, 3차년도 약 ■■■원이 되고, 대체약제의 대체로 재정소요금액이 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원 증가될 것으로 예상됨.³¹⁾³²⁾

(나) 대체 약제 가중평균가로 환산된 가격 기준

- 대체 약제 가중평균가로 환산된 가격을 기준으로 제약사 제출 예상사용량 적용 시 신청품 도입 후 절대재정소요금액³³⁾³⁴⁾은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 되고, 대체 약제의 대체로 인한 재정증분은 없을 것으로 예상됨

※ 신청품의 대상 환자수 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음

○ 제 외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 스위스, 영국 약가집에 수재되어 있음.

Reference

- 1) 생물의약품으로 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2 제1항 제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따라 대체약제의 가중평균금액에 100%를 곱한 금액
- 2) [REDACTED]
- 3) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험심사평가원 공고 제2017-228호(2017.11.1. 시행) I.항암화학요법 2. 비소세포폐암>nivolumab, pembrolizumab 등
- 4) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험심사평가원 공고 제2017-228호(2017.11.1. 시행) I.항암화학요법 14. 방광암>gemcitabine 단독 요법
- 5) Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity 2013;39:1-10.
- 6) Chen DS et al., Molecular pathways: next-generation immunotherapy—inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. Clin Cancer Res. 2012;18:6580-6587.
- 7) Cancer immunotherapy principles and practice (2017)
- 8) IASLC Thoracic Oncology, 2e (2018)
- 9) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e (2016)
- 10) NCCN Guidelines Version 5.2017 : Bladder cancer
- 11) NCCN clinical practice guidelines in oncology v8. 2017: Non-Small Cell Lung Cancer
- 12) National Cancer Institute: Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®) - Health Professional Version, 2017
- 13) Jonathan E Rosenberg et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2016; 387:1909 - 20.
- 14) EMEA에 제출된 제약사 임상시험 3상 자료
- 15) Rittmeyer A et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. Lancet. 2017 Jan 21;389(10066):255-265.
- 16) Fehrenbacher L et al. Lancet. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial 2016 Apr 30; 387(10030):1837-46
- 17) 대한비뇨기과학회 [REDACTED]
- 18) 대한중양내과학회 [REDACTED]
- 19) 대한폐암학회 [REDACTED]
- 20) 대한항암요법연구회, [REDACTED] 대한암학회 [REDACTED]
- 21) 생물의약품으로, 국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙 제11조의2제1항제4호 및 약제의 결정 및 조정 기준 제7조제7항에 따른 대체약제가중평균금액(신청약제의 단위비용으로 환산된 금액)에 100%를 곱한 금액
- 22) [REDACTED]
- 23) 제약사 제출 예상 사용량: [REDACTED]

- 24) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 x 신청약가
- 25) 재정증감액 = (신청약가-신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 가중평균가) x 제약사 제출 예상 사용량
- 26) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 연도별 예상 사용량 × 대체약제 가중평균가
- 27) [REDACTED]
- 28) 제약사 제출 예상 사용량: [REDACTED]
- 29) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 x 신청약가
- 30) [REDACTED]
- 31) 재정증감액 = (신청약가-신청품의 단위 비용으로 환산된 대체약제 가중평균가) x 제약사 제출 예상 사용량
- 32) [REDACTED]
- 33) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 연도별 예상 사용량 × 대체약제 가중평균가
- 34) [REDACTED]