

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

atezolizumab 1200mg(60mg/ml)

(티쎈트릭주1200밀리그램, ㈜한국로슈)

□ 제형, 성분·함량:

- 1 바이알(20ml)중 atezolizumab 1200mg

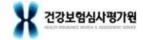
□ 효능 효과:

- 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 (adjuvant) 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 이약을 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.



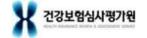


가. 평가 결과

- □ 최종결과
 - 제약사가 원 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음
 - ※ 2017년 제14차 약제급여평가위원회 평가결과: 비급여
 - 신청품은 "1)국소 진행성 또는 전이성 요로상피암, 2)국소 진행성 또는 전이성 비소세 포폐암"에 허가받은 약제로, 대체약제 대비 효과의 차이가 있다고 보기 어려우나, 대 체약제 가중투약비용 대비 고가로 비용 효과성이 불분명하므로 비급여함.
 - 단, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액1)()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 요로상 피암"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 추천 되고 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 생존 기간이 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).

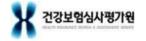
- 비소세포폐암과 관련하여

■ [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 비소 세포폐암 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% C,I 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 반응률 개선과 지속적인 항종양반응, 기존 화학 요법 대비 적은 이상반응이 기대대며, 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 요로상피암 에 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

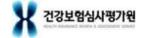
① 요로상피암

(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 신청 품 도입 후 절대재정소요금액²⁶⁾은 1차년도에 약 원, 3차년도에 약 원이 되고, 대체 약제의 대체로 인한 재정증분은 없을 것으로 예상됨

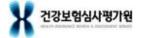




※ 신청품의 대상 환자수 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음

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 확산된 가격 기준
 - 대체 약제 가중평균가로 환산된 가격을 기준으로 제약사 제출 예상사용량 적용 시 신청 품 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.

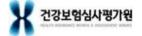




Reference

- 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)
- 3) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험심 사평가원 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. 건강보험심 사평가원 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
- 18) 대한종양내과학회
- 19) 대한폐암학회
- 20) 대한항암요법연구회.

- 대한암학회
- 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)
- 23) 제약사 제출 예상 사용량:





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

