

바벤시오주(아벨루맙)(머크(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	Avelumab 200mg
제형 및 성상	맑고 무색 내지 미황색의 액체가 무색투명한 바이알에 충전된 주사제로, 실질적으로 눈에 보이는 입자가 없다.
효능·효과	성인에서의 전이성 메르켈세포암 치료로 단독요법
용법·용량	권장용량 이 약은 매 2주마다 60분 동안 10mg/kg으로 정맥점적 투여한다. 이 약은 질병이 진행되거나 또는 허용 불가능한 독성이 발생할 때까지 권장 일정에 따라 투여를 지속해야 한다.
의약품 분류	421 (항악성종양제)
품목허가일	2019년 3월 22일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 메르켈 세포암은 피부에 발생하는 신경내분비암임.

- 남성의 경우 10만 명당 0.35명, 여성의 경우 10만 명당 0.15명의 발생률을 보이는 드문 암종임¹⁾
- 미국의 NCDB(National cancer data base)에 등록된 메르켈 세포암 환자의 5년 상대생존율은 54%임²⁾
- 신청품 대상환자는 stage IV 전이성 환자로, 대상 환자의 5년 생존율은 18%임³⁾.

○ 위험 요인

- 자외선 노출이 가장 주요한 위험 인자로, 머리와 목 부위에 주로 발생함⁴⁾⁵⁾.
- 고령(50세 이상이 90%), 백인($\geq 95\%$), 면역 억제 환자에게 호발함⁶⁾⁷⁾.
- Merkel cell polyoma virus(MCPyV)는 메르켈 세포암 환자의 43~100%에서 발견됨⁸⁾.

1) Virtaniemi J, Hirvikoski P, Pukkila M, Kumpulainen E, Johansson R, Kosma VM. Merkel cell carcinoma of the auricle. Eur Arch Otorhinolaryngol 2000;257(10):558-60

2) Lemos B.D. et al. (2010) Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: Analysis of 5,823 cases as the basis of the first consensus staging system for this cancer. J Am Acad Dermatol. 2010 November ; 63(5): 751-761

3) Lemos B.D. et al. (2010) Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: Analysis of 5,823 cases as the basis of the first consensus staging system for this cancer. J Am Acad Dermatol. 2010 November ; 63(5): 751-761

4) Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: analysis of 240 cases. J Am Acad Dermatol 2013;68:425-432.

5) Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. J Am Acad Dermatol 2003;49:832-841

6) Fitzgerald TL, Dennis S, Kachare SD, et al. Dramatic Increase in the Incidence and Mortality from Merkel Cell Carcinoma in the United States. Am Surg 2015;81:802-806

7) Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. J Am Acad Dermatol 2008;58:375-381

8) Batinica M, Akgul B, Silling S, et al. Correlation of Merkel cell polyomavirus positivity with PDGFRalpha mutations and survivin expression in Merkel cell carcinoma. J Dermatol Sci 2015;79:43-49

※ 메르켈 세포암의 임상적 병기 분류⁹⁾

Table 2. AJCC Prognostic Groups

Clinical (cTNM)			
	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T2-T3	N0	M0
Stage IIB	T4	N0	M0
Stage III	T0-T4	N1-3	M0
Stage IV	T0-T4	Any N	M1

Pathological (pTNM)			
	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T2-T3	N0	M0
Stage IIB	T4	N0	M0
Stage IIIA	T1-T4	N1a(sn) or N1a	M0
	T0	N1b	M0
Stage IIIB	T1-T4	N1b-3	M0
Stage IV	T0-T4	Any N	M1

※ 메르켈 세포암의 TNM 병기 분류¹⁰⁾

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging Classification for Merkel Cell Carcinoma (8th ed., 2017)

Table 1. Definitions for T, N, M

T	Primary Tumor
TX	Primary tumor cannot be assessed (e.g., curetted)
T0	No evidence of primary tumor
Tis	<i>In situ</i> primary tumor
T1	Maximum clinical tumor diameter ≤2 cm
T2	Maximum clinical tumor diameter >2 but ≤5 cm
T3	Maximum clinical tumor diameter >5 cm
T4	Primary tumor invades fascia, muscle, cartilage, or bone

Clinical (N)	
N	Regional Lymph Nodes
NX	Regional lymph nodes cannot be clinically assessed (e.g., previously removed for another reason, or because of body habitus)
N0	No regional lymph node metastasis detected on clinical and/or radiologic examination
N1	Metastasis in regional lymph node(s)
N2	In-transit metastasis (discontinuous from primary tumor; located between primary tumor and draining regional nodal basin, or distal to the primary tumor) without lymph node metastasis
N3	In-transit metastasis (discontinuous from primary tumor; located between primary tumor and draining regional nodal basin, or distal to the primary tumor) with lymph node metastasis

Pathological (pN)

pN	Regional Lymph Nodes
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed for another reason or not removed for pathological evaluation)
pN0	No regional lymph node metastasis detected on pathological evaluation
pN1	Metastasis in regional lymph node(s)
pN1a(sn)	Clinically occult regional lymph node metastasis identified only by sentinel lymph node biopsy
pN1a	Clinically occult regional lymph node metastasis following lymph node dissection
pN1b	Clinically and/or radiologically detected regional lymph node metastasis microscopically confirmed
pN2	In-transit metastasis (discontinuous from primary tumor; located between primary tumor and draining regional nodal basin, or distal to the primary tumor) without lymph node metastasis
pN3	In-transit metastasis (discontinuous from primary tumor; located between primary tumor and draining regional nodal basin, or distal to the primary tumor) with lymph node metastasis

Clinical (M)

M	Distant Metastasis
M0	No distant metastasis detected on clinical and/or radiologic examination
M1	Distant metastasis detected on clinical and/or radiologic examination
M1a	Metastasis to distant skin, distant subcutaneous tissue, or distant lymph node(s)
M1b	Metastasis to lung
M1c	Metastasis to all other visceral sites

Pathological (M)

M	Distant Metastasis
M0	No distant metastasis detected on clinical and/or radiologic examination
pM1	Distant metastasis microscopically confirmed
pM1a	Metastasis to distant skin, distant subcutaneous tissue, or distant lymph node(s), microscopically confirmed
pM1b	Metastasis to lung, microscopically confirmed
pM1c	Metastasis to all other distant sites, microscopically confirmed

9) American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 8th edition, 2017

10) American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 8th edition, 2017

○ NCCN guidelines version 1. 2020, Merkel Cell Carcinoma

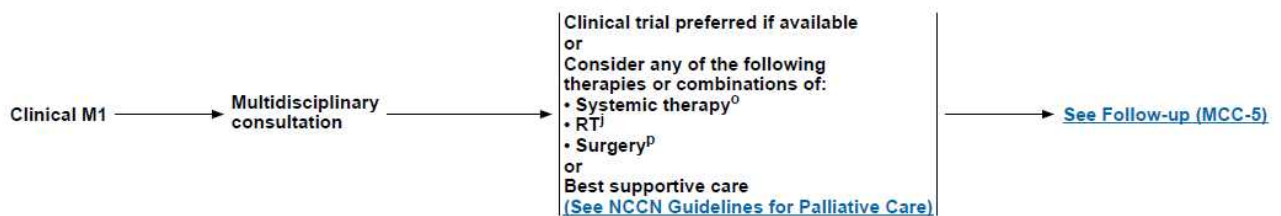
- 전이성 메르켈 세포암의 치료로 임상시험, 전신요법, 방사선치료, 수술, 완화요법이 권고됨.
- 전신요법으로 임상시험 및 면역항암제(avelumab, pembrolizumab, nivolumab)가 category IIA로 권고됨.
- 면역항암제를 사용하지 못하는 환자에게 cisplatin ± etoposide, carboplatin ± etoposide, topotecan, CAV 병용요법 (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine)이 권고됨.



NCCN Guidelines Version 1.2020
Merkel Cell Carcinoma
NCCN Evidence Blocks™

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

TREATMENT OF CLINICAL M1 DISEASE



NCCN Guidelines Version 1.2020
Merkel Cell Carcinoma
NCCN Evidence Blocks™

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY¹

Local Disease:

- Adjuvant chemotherapy is not recommended.
- Recurrent locally advanced
 - ▶ Consider pembrolizumab² if curative surgery and curative RT are not feasible.³

Regional Disease:

- Clinical trial (preferred)
- For recurrent regional disease, consider pembrolizumab² if curative surgery and curative RT are not feasible.
- Adjuvant chemotherapy is not routinely recommended for regional disease as survival benefit has not been demonstrated in available retrospective studies, but could be used on a case-by-case basis if clinical judgment dictates.
- Options useful in certain circumstances:
 - ▶ Cisplatin ± etoposide
 - ▶ Carboplatin ± etoposide

Disseminated Disease:

- Clinical trial (preferred)
- Preferred interventions:
 - ▶ Avelumab²
 - ▶ Pembrolizumab²
 - ▶ Nivolumab²
- Useful in certain circumstances as clinical judgment dictates for patients with contraindications to checkpoint immunotherapy:
 - ▶ Cisplatin ± etoposide
 - ▶ Carboplatin ± etoposide
 - ▶ Topotecan
 - ▶ Cyclophosphamide, doxorubicin (or epirubicin), and vincristine (CAV)

(2) 약제 특성

- 신청품은 완전 인간 면역글로불린 G1(fully human immunoglobulin G1) 단클론 항체로, PD-L1과 결합하여 PD-1 및 B7.1(CD80)과의 상호작용을 차단하여 항종양 T세포 반응을 활성화함¹¹⁾
- 다른 PD-1/PD-L1 억제제와 달리, *ex vivo* 실험 결과 avelumab의 Fc domain과 NK 세포의 CD16과의 상호작용을 통해 항체의존 세포매개 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)이 유도되어 종양 억제 효과가 강화됨. 신청품의 ADCC 유도 효과가 *in vivo* 실험에서도 증명된다면 신청품은 선천성 면역 및 PD-L1억제제를 통한 적응 면역을 모두 유도할 수 있음¹²⁾¹³⁾
- 신청품은 메르켈 세포암 외에 미국에서 요로상피세포암, 신세포암에 허가되었고 유럽, 일본에서 신세포암에 허가받았음. 대장암, 유방암, 비소세포폐암, 난소암, 두경부 편평세포암 등에 3상 임상시험 진행 중임.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서¹⁴⁾¹⁵⁾ 및 임상진료지침¹⁶⁾에서 전이성 메르켈 세포암 치료에 사용하도록 권고되고 있음.

11) Boyerinas B, Jochems C, Fantini M, et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti-PD-L1 antibody avelumab (MSB0010718C) on human tumor cells. *Cancer Immunol Res.* 20153(10):1148--1157

12) Khanna S, Thomas A, Abate-Daga D, et al. Malignant mesothelioma effusions are infiltrated by CD3+ T cells highly expressing PD-L1 and the PD-L1+ tumor cells within these effusions are susceptible to ADCC by the anti-PD-L1 antibody avelumab. *J Thorac Oncol.* 201611(11):1993--2005

13) Donahue RN, Lepone LM, Grenga I, et al. Analyses of the peripheral immunome following multiple administrations of avelumab, a human IgG1 anti-PD-L1 monoclonal antibody. *J Immunother Cancer.* 20175

14) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. 2018, Chapter 72: Cancer of the Skin

15) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e

16) NCCN Guidelines Version 1. 2020, Merkel Cell Carcinoma

(4) 임상시험 결과

- 신청품 단일군 2상 임상시험 문헌의 1차 중간 분석 결과 및 2차 중간 분석 결과를 제시한 문헌 2편 및 항암화학요법의 후향적 분석 문헌 2편을 정리함.
- [단일군 2상 임상시험(JAVELIN part A)]전이성 메르켈 세포암으로 진단받고 1가지 이상의 항암화학요법 치료를 받은 18세 이상의 환자(n=88)를 대상으로 신청품을 투여한 2상, 공개, 단일군, 다기관 임상시험에서
 - 1차 중간 분석 결과¹⁷⁾¹⁸⁾, 1차 평가지표인 반응률(Objective Response Rate, ORR)¹⁹⁾은 31.8%(95% CI, 21.9-43.1), 2차 평가지표인 반응지속기간(Duration Of Response, DOR)²⁰⁾ 중앙값은 도달하지 않았고(95% CI, 8.3개월-NR), 무진행 생존기간(Progression Free Survival, PFS) 중앙값은 2.7개월(95% CI, 1.4-6.9), 전체 생존기간(Overall Survival, OS) 중앙값은 11.3개월(95% CI, 7.5-14.0)이었음.
 - 2차 중간 분석 결과²¹⁾²²⁾, 1차 평가지표인 ORR은 33.0%(95% CI 23.3-43.8), 2차 평가지표인 mDOR은 도달하지 않았고(95% CI, 18.0개월-NE), mPFS는 2.7개월(95% CI, 1.4-6.9), mOS는 12.9개월(95% CI, 7.5-NE)이었음.
 - Grade 3 이상의 치료관련 이상반응은 림프구 감소증(2%), 혈중 콜레스테롤 상승(1%), 아미노전이효소 상승(1%)이었음.

(5) 학회의견

- 관련 학회²³⁾²⁴⁾에 따르면 신청품은 2차 이상의 치료제로서 1차 치료에 실패한 전이성 메르켈세포암 환자에게 우선적인 치료 방법으로 고려될 수 있는 약제임

17) Kaufman et al, Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial, Lancet Oncol 2016; 17: 1374-85

18) median follow up: 10.4 months(IQR 8.6-13.1)

19) complete response or partial response

20) 완전반응 또는 부분반응이 관찰된 시점부터 질병 진행 또는 죽음에 이르기까지의 기간

21) Kaufman et al, Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial, Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2018) 6:7

22) median follow up: 16.4 months(range, 12.1-25.4)

23) 대한암학회()

24) 대한항암요법연구회()

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 “성인에서의 전이성 메르켈세포암 치료로 단독요법”에 허가 받은 약제로, etoposide와 platinum(cisplatin, carboplatin) 병용요법(EP), cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine 병용요법(CAV) 등이 급여되고 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토결과(암질환심의위원회, 2019년 제5차(126차))

18. 피부암(Skin Cancer)				
[2군 항암제를 포함한 요법]				
연번	항암요법	투여대상	투여단계	투여요법
2	avelumab ^{주1}	성인에서의 전이성 메르켈세포암 ※ 이전 PD-1 inhibitor 등 면역관문억제제 치료를 받지 않은 경우에 한함.	2차 이상	P

주1. 면역관문억제제(nivolumab, pembrolizumab 등)는 예상치 못한 부작용 발생 등의 긴급 상황에 대응 가능한 의료기관에서 항암치료요법에 대한 지식과 경험이 충분한 의사에 의해 투여되어야 하며, 요양급여 실시 현황 등에 관한 자료를 건강보험심사평가원장에게 제출하여야 한다.
(...이하 생략)

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 7개국(미국, 일본, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국)의 약가집에 수재되어 있음.
- 제외국 평가결과
 - 신청품은 NICE, SMC, PBAC, CADTH에서 급여를 권고하고 있음.