

여보이주50,200밀리그램(이필리무맙,유전자재조합)((유)한국비엠에스제약)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	Ipilimumab 50mg/10mL, 200mg/40mL
제형 및 성상	투명하거나 약간 유백광이 있는 무색 내지 미황색의 액체가 무색 투명한 바이알에 충전된 주사제
효능·효과	1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료의 단독요법 또는 니볼루맙과의 병용요법 2. 이전 치료 경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 니볼루맙과의 병용요법 3. 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
용법·용량	흑색종 흑색종의 단독요법으로서 이 약 3mg/kg을 90분에 걸쳐 정맥 점적 주입하며 매 3주마다 총 4회 투여한다. 독성이 발생할 경우 투약이 지연될 수 있으나 첫 투여로부터 16주 이내에 모든 치료과정을 완료하여야 한다. 흑색종의 병용요법으로서 이 약의 권장용량은 니볼루맙 1mg/kg을 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한 후 뒤이어 이 약을 같은 날에 3mg/kg으로 90분에 걸쳐 정맥 점적주입하며, 3주 간격으로 4회 투약한다. 4회의 병용요법을 완료 후 니볼루맙 단독요법으로 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 3mg/kg 2주 간격 또는 240mg 2주 간격 또는 480mg 4주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한다. 신세포암 신세포암의 병용요법으로서 이 약의 권장용량은 니볼루맙 3mg/kg을 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한 후 뒤이어 이 약을 같은 날에 1mg/kg으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입하며, 3주 간격으로 4회 투약한다. 4회의 병용요법을 완료 후 니볼루맙 단독요법으로 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 3mg/kg 2주 간격 또는 240mg 2주 간격 또는 480mg 4주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한다.

구 분	내 용
	직결장암 직결장암의 병용요법으로서 이 약의 권장용량은 니볼루맵 3mg/kg을 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한 후 뒤이어 이 약을 같은 날에 1 mg/kg으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입 하며, 3주 간격으로 4회 투약한다. 4회의 병용요법을 완료 후 니볼루맵 단독요법으로 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 3mg/kg 2주 간격 또는 240mg 2주 간격 또는 480mg 4주 간격으로 30분에 걸쳐 정맥 점적주입한다.
의약품 분류	421(항악성종양제): 전문의약품
품목허가일	1. 2014.12.5.: 흑색종 단독요법 2. 2018.8.29.: 흑색종, 신세포암 병용요법 3. 2020.12.29.: 직결장암

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

<신세포암>

- 신장에서 발생하는 종양은 발생하는 위치에 따라 신실질에서 발생하는 종양과 신우에서 발생하는 신우암으로 구분하며, 일반적으로 신장암은 신실질에서 발생하는 악성 종양인 신세포암을 의미함
 - 중앙암등록본부에서 발표한 2017년 암 등록통계에 따르면, 신장암 전체 유병자수는 42,513명(2.3%, 유병률 9위), 발생자수 5,299명(2.3%, 발생률 10위)이었음
 - 발생자 수 중 원격(distant)인 경우가 10.9%였으며, 원격전이가 없어서 수술을 받은 환자중 약 20% 정도가 재발한다고 알려져 있음. 5년 상대생존율은 원격인 경우 13.1%임
- 신장암은 조직학적 분류에 따른 세포형 및 예후 지표에 따른 위험도에 따라 각기 다른 임상 양상을 보이고, 치료에 따른 반응도 각각 다름
 - 1차 치료로 VEGF 표적치료제를 투약한 진행성 신세포암 환자를 예후 그룹으로 나누어 분석한 연구에서 중간위험군의 중앙생존기간은 27개월, 2년 생존율 53%, 고위험군의 중앙생존기간은 8.8개월, 2년 생존율 7%에 불과하여 생명을 위협하는 매우 심각한 질환이 확인됨

<흑색종>

- 악성흑색종이란 멜라닌 세포의 악성종양을 의미하며, 멜라닌 세포가 존재하는 곳에는 어느 부위에서나 발생할 수 있지만, 피부에 발생하는 경우가 가장 많고 피부암 중에는 악성도가 가장 높음
 - 중앙암등록본부에서 발표한 2017년 암 등록통계에 따르면, 악성흑색종 전체 유병자수는 4,059명(0.2%), 발생자수 604명(0.3%)이었음
- 발생 초기부터 다른 장기로의 전이가 가능할 뿐만 아니라, 조직 침범 깊이가 예후와 밀접한 관련이 있는 악성도가 높은 종양이므로 조기 진단과 수술적 완전 절제가 치료의 근본임
 - 조기에 진단될 경우 악성흑색종의 5년 생존율은 90%를 넘지만, 전이성 악성흑색종 환자는 예후가 매우 나쁘며 5년 상대 생존율은 11% 미만, 중앙 생존기간

은 대략 8개월에 불과함

(2) 약제 특성

- 신청품은 CTLA-4 수용체를 차단하여 항원제시 세포의 B7과 T 세포의 CTLA-4 수용체 간의 결합을 막아 T 림프구의 면역활성을 유지시키며 증식을 촉진시키는 기전의 면역항암제로 증식이 늘어난 면역세포들은 효과적으로 종양세포를 제거하여 항종양 효과를 나타냄¹⁾

(3) 교과서 및 임상진료지침

<신세포암>

- 신청품은 교과서²⁾³⁾에 수재되어 있으며, 임상진료지침⁴⁾⁵⁾에서 재발성, 전이성 투명세포 신세포암에서 중간 및 고위험군의 경우 1차 치료로 신청품과 nivolumab의 병용요법을 우선적인 선택요법으로 권고함
 - 현재 공고로 인정되는 sunitinib, pazopanib의 경우 중간 및 고위험군에서 그 외 권고 요법으로 권고함

<흑색종>

- 신청품은 교과서⁶⁾에 수재되어 있으며, 임상진료지침⁷⁾⁸⁾에서 절제불가능, 전이성 흑색종에서 1차 치료로 신청품과 nivolumab의 병용요법을 우선적인 선택요법으로 권고함
 - 현재 공고로 인정되는 nivolumab, pembrolizumab의 경우 신청품과 nivolumab의 병용요법과 동일한 수준인 우선적인 선택요법으로 권고함

1) Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy, first Edition, 2017> chapter 9. Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Melanoma: From Basic Science to Clinical Application

2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e, 2019> chapter 66. Cancer of the Kidney

3) Abeloff's Clinical Oncology, Sixth Edition, 2020> chapter 79. Cancer of the Kidney

4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer. version 1. 2021

5) ESMO eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations (2020.2.7.)

6) DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology 11th, (2019)> Chapter 92. Cutaneous melanoma

7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cutaneous melanoma. version 1. 2021

8) Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2019

(4) 임상시험 결과

<신세포암>

- [CheckMate 214]⁹⁾ 이전에 항암치료를 받지 않은 18세 이상의 진행성 투명 세포 신세포암 환자(n=1,096)를 대상으로 신청품군(nivolumab + ipilimumab)과 비교군(sunitinib)에 대한 유효성 및 안전성을 비교한 무작위 공개 3상 연구 결과(median follow up 25.2개월, 신청품군과 비교군의 투여기간 각각 7.9개월, 7.8개월),
 - 공동일차평가지표로 중간 혹은 고위험 군에서 ORR(객관적반응률), PFS(무진행 생존기간), OS(전체생존기간)을 설정하였음
 - OS(전체생존기간)는 신청품군에서는 도달하지 않았고(95% CI 28.2-NE) 비교군에서는 26.0개월(95% CI 22.1-NE)로 신청품군이 유의하게 높았음[HR 0.63, 99.8%CI 0.44-0.89; p<0.001]
 - PFS(무진행생존기간)는 신청품군에서 11.6개월(95% CI 8.7-15.5)로 비교군 8.4개월(95% CI, 7.0-10.8) 대비 미리 설정된 역치 값(p=0.009)에 따른 통계적 유의성을 보이지 못함 [HR 0.82, 99.1%CI 0.64-1.05; p=0.03]
 - ORR(객관적반응률)은 신청품군에서 42%(95% CI, 37-47)로 비교군 27% (95% CI, 22-31)로 신청품군이 높음[p<0.001]
 - 치료 관련 grade 3 이상의 이상사례는 신청품군에서 46%, 비교군에서 63%에서 발생했으나 이상사례로 인한 치료 영구 중단은 신청품군에서 22%, 비교군에서 12% 발생함
- [CheckMate 214 후속 결과 발표]¹⁰⁾ 이전에 항암치료를 받지 않은 18세 이상의 진행성 투명세포 신세포암 환자(n=1,096)를 대상으로 신청품군(nivolumab + ipilimumab)과 비교군(sunitinib)에 대한 유효성 및 안전성을 비교한 무작위 공개 3상 연구의 연장된 연구 결과(minimum follow up 48개월),
 - 일차평가지표인 중간 혹은 고위험 군에서 OS(전체생존기간)는 신청품군에서 48.1개월(95% CI 35.6-NE), 비교군에서 26.6개월(95% CI 22.1-33.5)로 신청품군이 유의하게 높았으며[HR 0.65, 95%CI 0.54-0.78],
 - PFS(무진행생존기간)는 신청품군에서 11.2개월(95% CI 8.4-16.1)로 비교군 8.3개월(95% CI, 7.0-10.8) 대비 유의하게 높았으며[HR 0.74, 95%CI 0.62-0.88]

9) R.J. Motzer et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-1290

10) 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

- ORR(객관적반응률)은 신청품군에서 41.9%(95% CI, 37.1-46.7), 비교군에서 26.8%(95% CI, 22.6-31.3)로 신청품군이 높음[p<0.0001]
- 이상반응은 최초 발표문헌의 양상과 비슷하며, 치료 관련 grade 3 이상의 이상 사례는 신청품군에서 47.9%, 비교군에서 64.1%에서 발생함
- [CheckMate 214 삶의 질 연구]¹¹⁾ 이전에 항암치료를 받지 않은 18세 이상의 진행성 투명세포 신세포암 환자에서 중간 혹은 고위험군(n=847)을 대상으로 신청품군(nivolumab + ipilimumab)과 비교군(sunitinib)에 대한 환자의 삶의 질을 비교한 무작위 공개 3상 연구 결과 (median follow up 25.2개월)
 - 삶의 질은 신장암의 특이적 도구인 FKS-19(5개 부분 19개 지표, 0-76의 점수, 높을수록 삶의 질 개선), 그 외 FACT-G(4개 부분 27개 지표, 0-108의 점수, 높을수록 삶의 질 개선), EQ-5D-3L(5개 부분, 0-100의 점수, 높을수록 삶의 질 개선)로 평가함
 - 103주 시점에서 FKS-19 점수는 신청품군이 4.00(95% CI 1.91~6.09), 비교군은 -3.14(95% CI -6.03~ -0.25)로 통계적으로 유의했고(p<0.0001), FACT-G 점수는 신청품군이 4.77(95% CI 1.73~7.82), 비교군은 -4.32(95% CI -8.54~-0.11)로 통계적으로 유의하게 신청품군이 개선되었으나(p=0.0005), EQ-5D-3L 점수는 신청품군은 10.07(95% CI 4.35~15.8), 비교군은 6.4(95% CI -1.36~14.16)로 통계적으로 유의하지 않음(p=0.45)
 - 각 부분 별로 FKS-19의 5개 부분 중 질병 관련 증상, 질병 관련 신체적 증상, 이상 반응, 기능적 안녕의 4개 분야에서 신청품군이 비교군 대비 개선된 삶의 질을 대부분의 방문 시 나타냈고(질병 관련 정신적 증상을 제외), FACT-G의 4개 부분에서 신체적 안녕 및 기능적 안녕에서 신청품군이 비교군 대비 개선된 삶의 질을 대부분 방문 시 나타냈고(정신적 안녕과 사회가족적 안녕을 제외), EQ-5D-3L의 경우 몇 번의 방문에서만 두 군의 차이가 유의함

<흑색종>

- [CheckMate 067]¹²⁾ 이전에 항암치료를 받지 않은 18세 이상의 수술 불가능한 stage III 및 stage IV 흑색종 환자(n=945)를 대상으로 신청품군(nivolumab +

11) David Cella. et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 297-310

12) J. Larkin et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373:23-34

ipilimumab)과 비교군(nivolumab 단독요법, ipilimumab 단독요법)에 대한 유효성 및 안전성을 비교한 무작위 이중 맹검 3상 연구 결과(median follow up 12.2-12.5개월),

- 공동일차평가지표로 PFS(무진행생존기간), OS(전체생존기간)을 설정하였음
 - OS(전체생존기간)는 추가적인 관찰이 필요함
 - PFS(무진행생존기간)는 신청품군에서 11.5개월(95% CI 8.9-16.7)로 ipilimumab군의 2.9개월(95% CI 2.8-3.4) 대비 통계적으로 유의하게 높았음 [HR 0.42, 99.5%CI 0.31-0.57; p<0.001]
 - 신청품군과 nivolumab군의 PFS(무진행생존기간) 비교 시 HR 0.74(95% CI, 0.60-0.92)를 나타냄
- 치료 관련 grade 3 이상의 이상사례는 신청품군에서 55%, nivolumab군에서 16.3%, ipilimumab군에서 27.3%에서 발생함

○ [CheckMate 067 후속 결과 발표]¹³⁾ 이전에 항암치료를 받지 않은 18세 이상의 수술 불가능한 stage III 및 stage IV 흑색종 환자(n=945)를 대상으로 신청품군(nivolumab + ipilimumab)과 비교군(nivolumab 단독요법, ipilimumab 단독요법)에 대한 유효성 및 안전성을 비교한 무작위 이중 맹검 3상 연구의 연장된 연구 결과(median follow up 60개월)

- OS(전체생존기간)는 신청품군, nivolumab군, ipilimumab군에서 각각 60.0개월(95% CI 38.2-N/R), 36.9개월(95% CI 28.2-58.7), 19.9개월(95% CI 16.8-24.6)을 나타냄
- 신청품군과 ipilimumab군 비교 시 HR 0.52(95%CI 0.42-0.64, p<0.001)로 통계적으로 유의하게 높은 생존기간을 보였고, nivolumab군과 ipilimumab군 비교 시 HR 0.63(95% CI, 0.52-0.76, p<0.001), 신청품군과 nivolumab군 비교 시 0.83(95% CI, 0.67-1.03)을 나타냄
- 단, PD-L1<1% 환자군에서 OS(전체생존기간)는 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)을 나타냄
- PD-L1<1% 환자군에서 PFS(무진행생존기간)는 신청품군, nivolumab 군에서 각각 11.2개월(95% CI, 6.9-22.2), 2.8개월(95% CI, 2.8-5.6)이었고 HR 0.66(95% CI, 0.48-0.91)을 나타냄
- 치료 관련 grade 3 이상의 이상사례는 신청품군에서 59%, nivolumab 군에서

13) J. Larkin et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381:1535-46

23%, ipilimumab군에서 28%에서 발생하였고 후속연구에서 새로이 발생된 이상 반응은 없었음

(5) 학회 의견¹⁴⁾

<신세포암>

- 관련 학회에서는 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 가이드라인에서 신청품을 권고하는 바 신청품의 급여가 필요하다는 의견임

<흑색종>

- 관련 학회에서는 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

(6) 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 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움
 - 신세포암에 sunitinib, pazopanib 등이 공고되어 있음
 - 흑색종에 pembrolizumab, nivolumab 등이 공고되어 있음

14) 대한항암요법연구회(), 대한종양내과학회(), 대한비뇨기과학회()

(7) 급여기준 검토결과 (암질환심의위원회, 2020년 6월 3일)

<신세포암>

☞ 급여기준(안)

13. 신장암(kidney cancer) - [2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여대상	투여단계	투여요법
12	nivolumab + ipilimumab ^{주1}	투명세포암(clear cell carcinoma)으로 IMDC 위험도 중간 또는 고위험인 진행성 ※ 식약처 허가사항 범위 내에서 nivolumab 단독 투여 시 “3mg/kg 2주 간격” 용법·용량으로 투여하는 경우만 급여 인정함	1차	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.

- 급여인정기관: 다음의 한 가지 이상에 해당하는 기관 중 상근하는 혈액종양내과, 감염 또는 내분비내과, 병리과 전문의가 각 1인 이상인 기관

< 다 음 >

- ① ‘응급의료에 관한 법률’에 따른 지역응급센터 이상의 기관
- ② ‘암관리법’에 따른 암센터
- ③ ‘방사선 및 방사성 동위원소 이용진흥법’에 따라 설립된 한국원자력의학원의 사업에 의한
요양기관

- 급여인정기간: 1년까지(단, 질병진행시 중단) 급여인정 하되, 1년 내에 최적의 투여기간에 대한 임상결과 미 발표 시 자동 연장하여 최대 2년으로 함.
- 투여대상: PD-L1 발현율 등의 biomarker를 활용하여 투여대상을 선정하되, 세부 암종별 특성에 따라 달리 적용할 수 있음.
- 사후관리: 요양기관에서 제출한 급여실시내역을 활용하여 효과 및 부작용에 대한 모니터링을 실시할 수 있음.

<흑색종>

☞ 급여기준(안)

21. 악성흑색종(Melanoma) - [2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여대상	투여단계	투여요법
6	nivolumab + ipilimumab ^{주1}	PD-L1 발현 음성(발현 비율 <1%)으로 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 ※ Nivolumab 단독 투여 시, 식약처 허가사항	1차	P

		범위 내에서 “3mg/kg 2주 간격” 용법·용량으로 투여하는 경우만 급여 인정함		
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. ▪ 급여인정기관: 다음의 한 가지 이상에 해당하는 기관 중 상근하는 혈액종양내과, 감염 또는 내분비내과, 병리과 전문의가 각 1인 이상인 기관 〈 다 음 〉 ① ‘응급의료에 관한 법률’에 따른 지역응급센터 이상의 기관 ② ‘암관리법’에 따른 암센터 ③ ‘방사선 및 방사성 동위원소 이용진흥법’에 따라 설립된 한국원자력의학원의 사업에 의한 요양기관 ▪ 급여인정기간: 1년까지(단, 질병진행시 중단) 급여인정 하되, 1년 내에 최적의 투여기간에 대한 임상결과 미 발표 시 자동 연장하여 최대 2년으로 함. ▪ 투여대상: PD-L1 발현율 등의 biomarker를 활용하여 투여대상을 선정하되, 세부 암종별 특성에 따라 달리 적용할 수 있음. ▪ 사후관리: 요양기관에서 제출한 급여실시내역을 활용하여 효과 및 부작용에 대한 모니터링을 실시할 수 있음.				

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 약가집에 모두 수재되어 있음
- 제외국 평가결과

<신세포암>

- NICE는 CDF, SMC는 PAS, PBAC은 SECTION 100을 통해 권고하며 pCODR에서는 비용효과비가 개선되는 조건으로 권고하고 있음

<흑색종>

- NICE, SMC는 PAS, PBAC은 적응증에 따라 SECTION 100 및 조건부 권고하며 pCODR에서는 재정 영향의 수용 가능성을 조건으로 권고하고 있음