

임핀지주(더발루맵)_(0.12g/2.4mL),(0.5g/10mL)(한국아스트라제네카(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	Durvalumab 120mg, 500mg
제형 및 성상	투명하거나 유백광이 있는 무색 내지 미황색의 액체가 무색 투명한 바이알에 충전된 주사제로, 반투명 또는 백색 내지 미황색의 입자가 보일 수 있다.
효능·효과	백금 기반 동시적 항암화학방사선요법 이후 질병이 진행되지 않은 절제불가능한 국소 진행성 비소세포폐암 환자의 치료
용법·용량	권장 용량은 이 약 10mg/kg을 2주 간격으로 60분에 걸쳐 정맥 점적 주입하는 것이다. 질환이 진행되거나 허용 불가능한 독성 발생 전까지 투여한다. 용량 증가나 감소는 권장되지 않는다. 개인의 안전성과 내약성에 따라 투여 보류 또는 중단이 필요할 수 있다.
의약품 분류	421, 항악성종양제
품목허가일	2018년 12월 4일

(1) 대상 질환의 특성

- 폐암은 타 암종과 비교시 발생률이 높으며 상대생존률이 낮은 암종임¹⁾.
 - 폐암은 2015년 전체 발생 암종 중 네 번째로 많이 발생한 암종으로, 24,267명에서 발생하여 전체 암종의 11.7%를 차지함.
 - 폐암의 5년 상대생존율은 국소 병기일 경우 35.6%, 원격 전이되었을 경우 6.1%로, 전체 암종의 상대생존율인 국소 74.0%, 원격 전이 20.9%에 비하여 상대적으로 낮게 나타남.
- 국소 진행성 비소세포폐암
 - 폐암은 병리소견에 따라 비소세포폐암과 소세포폐암 두 가지로 크게 분류할 수 있으며, 통계상 비소세포폐암이 전체의 80%가량을 차지함²⁾.
 - 국소 진행성은 임상 병기 분류시 3기인 경우를 말함³⁾.
 - 3기는 종격동 등 폐의 바깥쪽에 위치한 림프절에 전이되었을 경우, 원발암이 있는 쪽의 폐에 또다른 종양이 있는 경우, 흉벽, 기관지 등으로 암이 침윤한 경우 등을 포함함⁴⁾.
- 비소세포폐암의 치료⁵⁾
 - 완치를 위한 최선의 방법은 수술임. 따라서 초기 선택은 완전한 절제가 가능한 상태인지, 가능하다면 환자가 수술을 견딜 수 있는지에 따름.
 - 수술이 불가능한 경우는 흉강 외 전이가 있거나 흉막이 침윤된 경우, 종양이 심장, 심낭, 대혈관, 식도, 원발암의 반대편 종격동을 포함하는 경우 등이 있음.
 - 1기와 2기 환자들은 가능하다면 외과적 절제가 권고됨.
 - 일부 2기와 1b기 환자들은 수술 후 항암화학 치료가 권고됨.
 - 3a기 환자들은 절제만 시행하는 것은 경과가 좋지 않으므로, 반드시 방사선치료나 항암화학치료를 포함한 다학제적 진료가 필요함.

1) 2015년 국가 암등록사업 연례보고서

2) Zarogoulidis et al, Treatment of non-small cell lung cancer(NSCLC), J Thorac Dis 2013;5(S4):S389-S396.

3) Potsmus et al, Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv1-iv21, 2017

4) NCCN Guidelines for Patients, Lung Cancer - Non-Small Cell, 2018

5) Current Medical Diagnosis & Treatment 2019, Chapter 39: Cancer, Lung Cancer, Treatment, A. Non-Small Cell Lung Carcinoma

- 수술이 불가능한 3a, 3b기 환자들은 동시적 항암화학요법이 생존을 연장시킴.
- 4기 환자들은 표적치료, 항암화학치료, 면역치료 등의 전신적 치료 또는 대증적, 고식적 요법을 시행함.

※ 폐암의 임상적 병기 분류⁶⁾

Table 9. Proposed stage groupings for the eighth edition of the TNM classification for lung cancer			
Occult carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA1	<u>T1a(mi)</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
	<u>T1a</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
Stage IA2	<u>T1b</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
Stage IA3	<u>T1c</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
Stage IIB	<u>T1a-c</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	<u>T2a</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	<u>T2b</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	<u>T3</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
Stage IIIA	<u>T1a-c</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>
	<u>T2a-b</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>
	<u>T3</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	<u>T4</u>	<u>N0</u>	<u>M0</u>
	<u>T4</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
Stage IIIB	<u>T1a-c</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
	<u>T2a-b</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
	<u>T3</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>
	<u>T4</u>	<u>N2</u>	<u>M0</u>
Stage IIIC	<u>T3</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
	<u>T4</u>	<u>N3</u>	<u>M0</u>
Stage IVA	<u>Any T</u>	<u>Any N</u>	<u>M1a</u>
	<u>Any T</u>	<u>Any N</u>	<u>M1b</u>
Stage IVB	<u>Any T</u>	<u>Any N</u>	<u>M1c</u>

Note: Changes to the seventh edition are highlighted in bold and underlined.
 TNM, tumor, node, metastasis; Tis, carcinoma in situ; T1a(mi), minimally invasive adenocarcinoma.

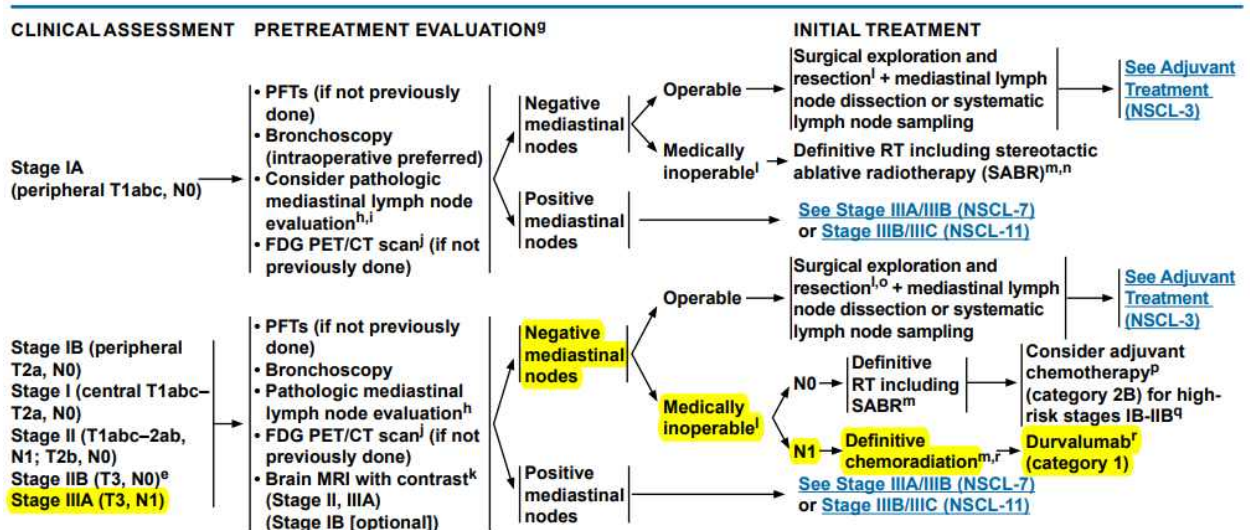
6) Goldstraw et al, The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer, Journal of Thoracic Oncology Vol. 11 No. 1: 39-51

※ 폐암의 TNM 병기 분류

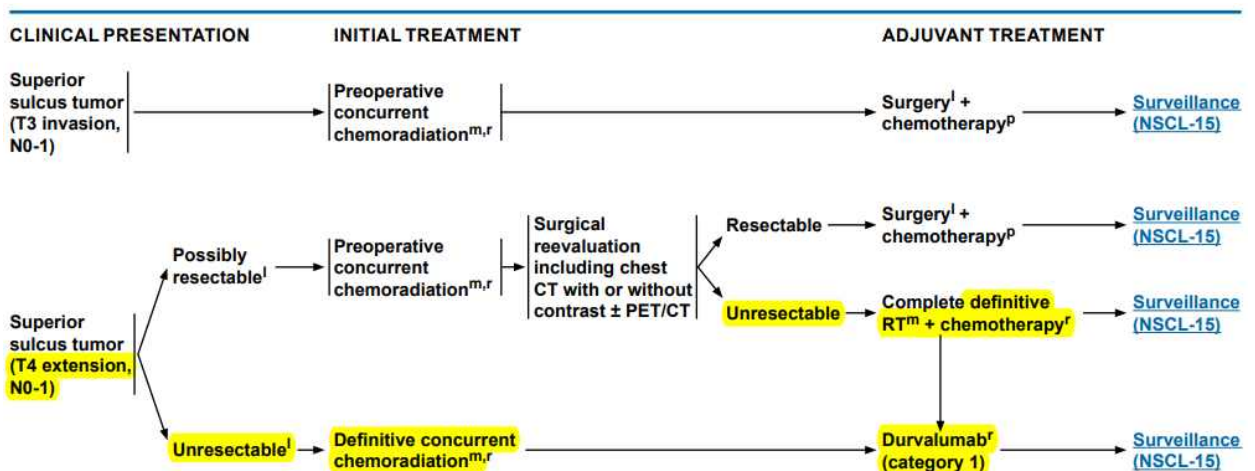
Table 1. Proposed T, N, and M descriptors for the eighth edition of TNM classification for lung cancer	
T: Primary tumor	
Tx	Primary tumor cannot be assessed or tumor proven by presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm in greatest dimension surrounded by lung or visceral pleura without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus) ^a
T1a(mi)	Minimally invasive adenocarcinoma ^b
T1a	Tumor ≤ 1 cm in greatest dimension ^a
T1b	Tumor > 1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension ^a
T1c	Tumor > 2 cm but ≤ 3 cm in greatest dimension ^a
T2	Tumor > 3 cm but ≤ 5 cm or tumor with any of the following features ^c : - Involves main bronchus regardless of distance from the carina but without involvement of the carina - Invades visceral pleura - Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region, involving part or all of the lung
T2a	Tumor > 3 cm but ≤ 4 cm in greatest dimension
T2b	Tumor > 4 cm but ≤ 5 cm in greatest dimension
T3	Tumor > 5 cm but ≤ 7 cm in greatest dimension or associated with separate tumor nodule(s) in the same lobe as the primary tumor or directly invades any of the following structures: chest wall (including the parietal pleura and superior sulcus tumors), phrenic nerve, parietal pericardium
T4	Tumor > 7 cm in greatest dimension or associated with separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe than that of the primary tumor or invades any of the following structures: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, and carina
N: Regional lymph node involvement	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)
M: Distant metastasis	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis present
M1a	Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural or pericardial nodule(s) or malignant pleural or pericardial effusion ^d
M1b	Single extrathoracic metastasis ^e
M1c	Multiple extrathoracic metastases in one or more organs
Note: Changes to the seventh edition are in bold.	
^a The uncommon superficial spreading tumor of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximal to the main bronchus, is also classified as T1a.	
^b Solitary adenocarcinoma, ≤ 3 cm with a predominately lepidic pattern and ≤ 5 mm invasion in any one focus.	
^c T2 tumors with these features are classified as T2a if ≤ 4 cm in greatest dimension or if size cannot be determined, and T2b if > 4 cm but ≤ 5 cm in greatest dimension.	
^d Most pleural (pericardial) effusions with lung cancer are due to tumor. In a few patients, however, multiple microscopic examinations of pleural (pericardial) fluid are negative for tumor and the fluid is nonbloody and not an exudate. When these elements and clinical judgment dictate that the effusion is not related to the tumor, the effusion should be excluded as a staging descriptor.	
^e This includes involvement of a single distant (nonregional) lymph node.	

○ 절제 불가능한 국소 진행성 비소세포폐암의 치료⁷⁾

- 절제 불가능한 3기 환자의 표준 치료법은 동시적 항암화학 방사선요법 (Concurrent ChemoRadioTherapy, CCRT)이며, CCRT가 불가능할 경우 근치적 방사선치료에 이후 항암화학치료를 하는 것이 효과적인 대안임.
- 환자에게 금기가 아니라면 RT와 함께 시행하는 최적의 항암화학요법은 cisplatin 기반 요법임.
- 3기 환자의 CRT시 2~4주기의 항암화학요법을 반드시 시행해야함.
- 신청품의 임상시험 이전에는 CRT 이후 유도요법이나 공고요법으로서의 항암 화학치료를 시행할 근거가 없어 감시적 관찰(surveillance)이 표준 치료였음.
- 신청품 임상시험 이후, CCRT 시행 후 신청품 사용을 category 1로 권고함⁸⁾.
 - NSCL-2, Stage IIB (T3, N0), and Stage IIIA (T3, N1)

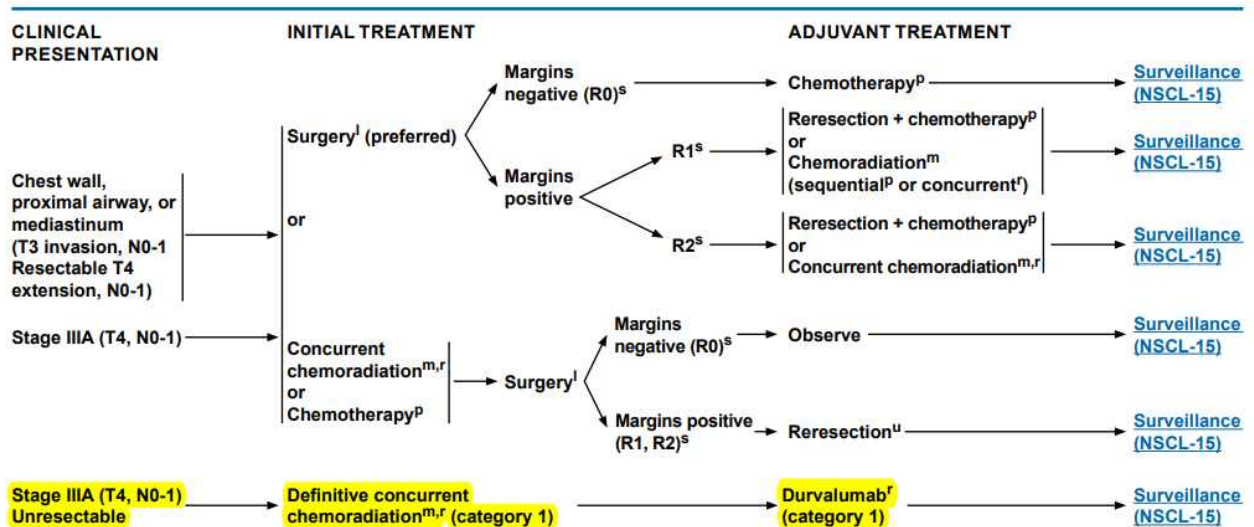


- NSCL-5,6 Stage IIIA (T4 extension, N0-1; T3, N1; T4, N0-1)

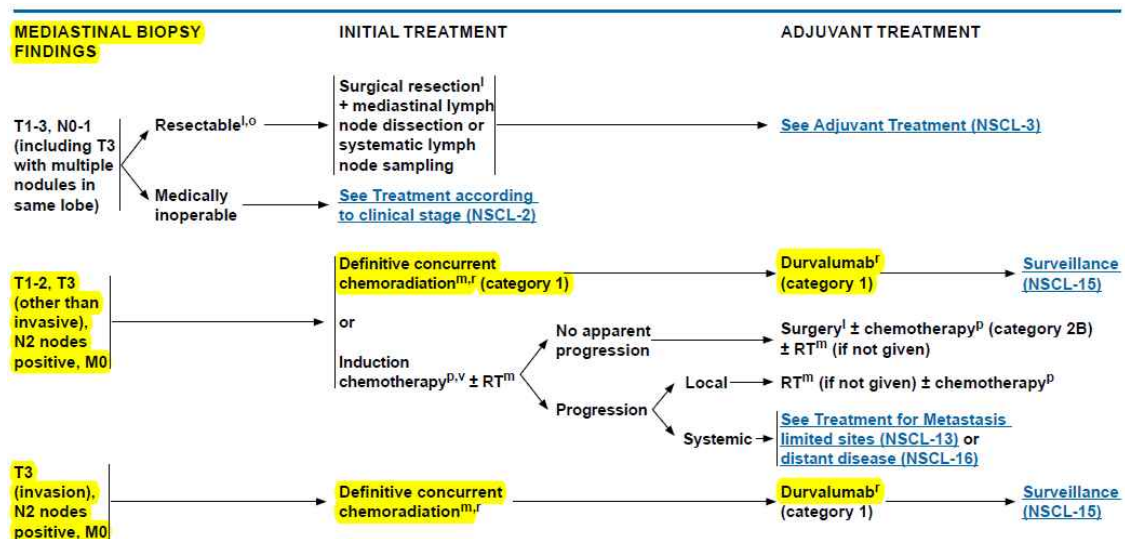


7) Current Medical Diagnosis & Treatment 2019, Chapter 39: Cancer, Lung Cancer, Treatment, A. Non-Small Cell Lung Carcinoma

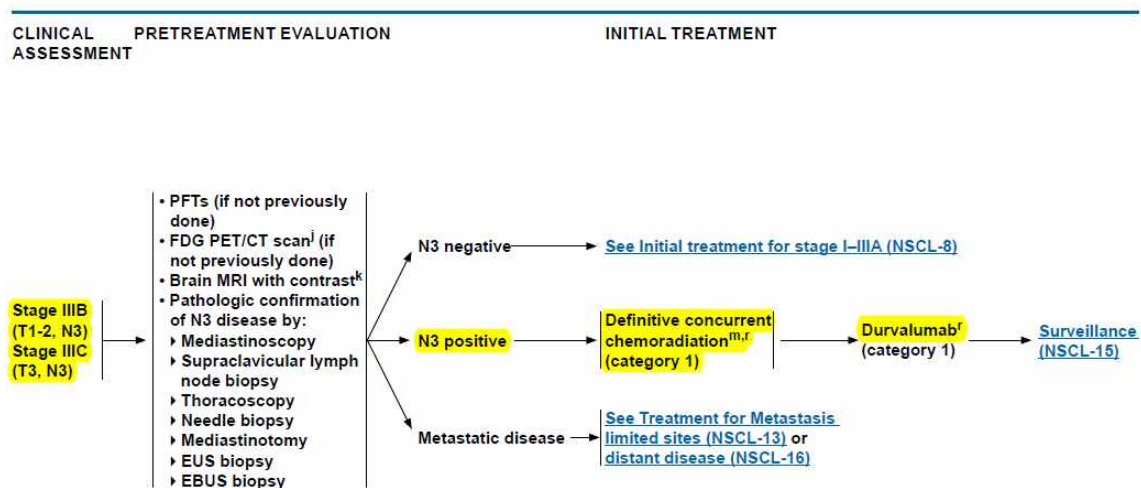
8) NCCN Guidelines Version 7. 2019, Non-Small Cell Lung Cancer



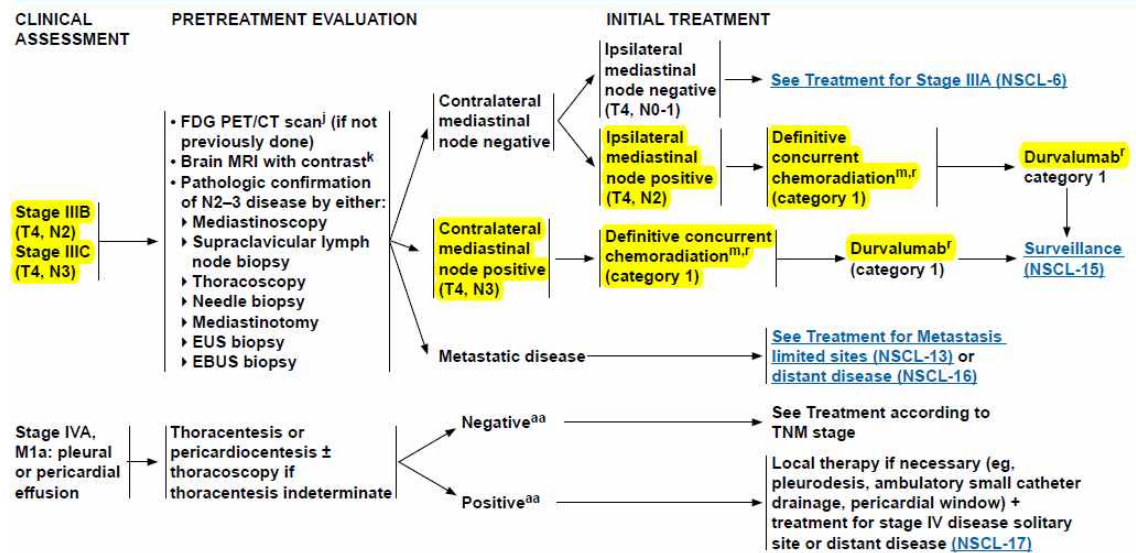
- NSCL-8, Stage IIIA (T1-2, N2); Stage IIIB (T3, N2)



- NSCL11, Stage IIIB (T1-2, N3); Stage IIIC (T3, N3)

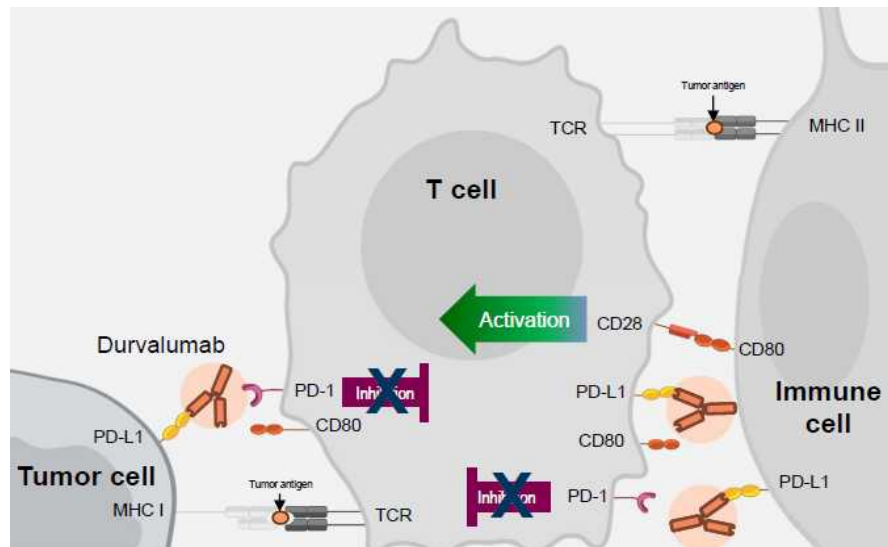


- NSCL12, Stage IIIB (T4, N2); Stage IIIC (T4, N3); Stage IVA, M1a: Pleural or Pericardial Effusion



(2) 약제 특성

- 신청품은 PD-L1을 억제하는 면역관문억제제로, “백금 기반 동시적 항암화학 방사선요법 이후 질병이 진행되지 않은 절제불가능한 국소 진행성 비소세포 폐암 환자의 치료”에 허가받은 주사제임. 신청품은 공고요법으로 사용되는 약제로, 최대 12개월 투약 후 중단을 기본으로 임상시험을 시행함⁹⁾.
- 신청품은 PD-L1 저해제로, PD-L1에 결합하여, PD-L1이 PD-1 및 CD80에 결합하는 것을 억제함. PD-1 또는 CD80은 T세포에 활성 억제 신호를 전달 하는데, 신청품은 이를 방지하여 이를 통해 종양 소실을 유도함.



- 신청품은 미국, 캐나다에서 요로상피세포암에 허가받았으며, 진행성 비소세포 폐암의 1차치료, 두경부암, 소세포폐암, 간암 등에 임상시험 진행중임.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서에서 비소세포폐암 등에 사용될 수 있는 면역관문억제제로 소개되고 있으며¹⁰⁾, 절제불가능한 국소진행성 NSCLC 환자에서 항암화학 방사선요법 이후 신청품을 사용한 임상시험에서 생존기간 연장을 보였음이 언급됨¹¹⁾¹²⁾. 가이드라인에서 신청품은 category 1으로 권고되고 있으며, 수술이 불가능한 stage III(T4/N0-1, T3/N1, T1-4/N2, T1-4/N3) 환자가 백금기반 근치적, 동시적 항암화학방사선요법을 2주기 이상 시행한 후 질병이 진행하지 않은 경우, 신청품을 공고요법으로 사용할 것을 권고함¹³⁾.

9) 12개월의 투약 완료 시점에서 질병이 조절된 환자는 질병 진행 이후 재치료를 선택할 수 있었으며, 신청품군 18명(3.8%)과 위약군 8명(3.4%)이 최대 12개월의 재치료를 시행함.

10) Current Medical Diagnosis & Treatment, 2019, Ch. 39: Cancer

11) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e. 2015. Chapter 41: Non-Small Cell Lung Cancer

12) Ferri's Clinical Advisor, 2019, Lung neoplasms, Primary

13) NCCN Guideline version 7, 2019, Non-Small Cell Lung Cancer

(4) 임상시험 결과

□ 신청품 공고요법의 안전성과 유효성 평가를 목적으로 하는 3상 위약대조 임상시험 문헌 2편을 나타냄.

○ 최소 2주기 이상의 백금기반 동시적 항암화학방사선요법 이후 질병이 진행하지 않은 stage III, 국소진행성, 절제 불가능한 비소세포폐암 환자에서 신청품군(n=476)과 위약군(n=237)으로 2:1 무작위배정하고, 무진행 생존기간과(Progression Free Survival, PFS) 전체 생존기간(Overall Survival, OS) 두 지표를 일차평가지표로 설계하고, 12개월간 공고요법으로 투약하여 관찰한 3상, 이중맹검, 임상시험에서¹⁴⁾¹⁵⁾,

– mPFS(median PFS)는 신청품군 17.2개월, 위약군 5.6개월로, 신청품군의 PFS가 위약군보다 유의하게 길었음(PFS 95% CI 각각 13.1– 23.9, 4.6–7.7; HR(Hazard Ratio) 0.51(95% CI 0.41–0.63))

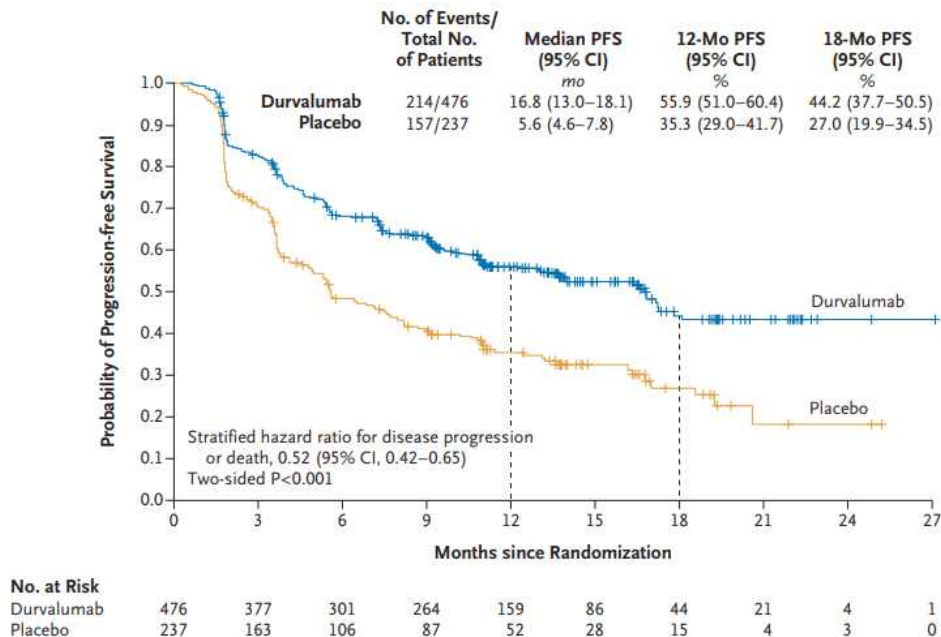
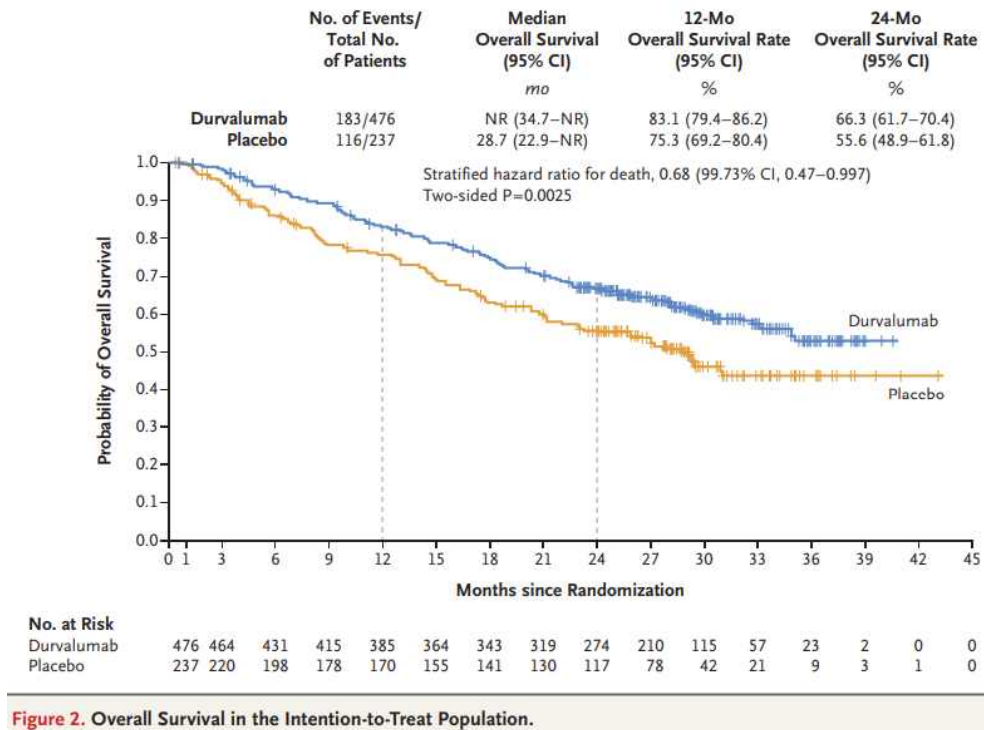


Figure 1. Progression-free Survival in the Intention-to-Treat Population.

– mOS는 신청품군은 도달하지 못하였고(NR(Not Reached)), 위약군은 28.7개월로 신청품군의 OS가 위약군보다 유의하게 길었음(OS 95% CI 각각 34.7–NR, 22.9–NR; HR 0.68(99.73% CI 0.47–0.997, p=0.0025).

14) Antonia et al, Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med 2017;377:1919–29.

15) Antonia et al, Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC, N Engl J Med 2018;379:2342–50.



- 객관적 반응률(Objective Response Rate, ORR)은 신청품군 30.0% (133/443), 위약군 17.8%(38/213)로 신청품의 ORR이 위약군보다 유의하게 높았음(95% CI 각각 25.79–34.53, 12.95–23.65; $p < 0.001$).
 - 신청품군 CR 1.8%, PR 28.2%, SD 51.2%, PD 16.5%, NE 2.3%¹⁶⁾
 - 위약군 CR 0.5% PR 17.4%, CR 54.0%, PD 27.7%, NE 0.5%
- 반응지속기간 중앙값(median Duration of Response, mDoR)은 신청품군은 도달하지 못하였고(NR), 위약군은 18.4개월로 나타남(95% CI 각각 27.4–NR, 6.7–24.5).
- 연구 설계시 계획된 25%를 기준으로 한 PD-L1 발현율에 따른 PFS와 OS의 하위그룹 분석 결과¹⁷⁾,

PD-L1 Status	No. of patients		PFS HR, unstratified(95%CI)	OS HR, unstratified(95%CI)
	Durvalumab	Placebo		
All	476	237	0.55 (0.45–0.68)	0.68 (0.54–0.86)
≥25%	115	44	0.41 (0.26–0.65)	0.46 (0.27–0.78)
< 25%	187	105	0.59 (0.43–0.82)	0.92 (0.63–1.34)
Unknown	174	88	0.59 (0.42–0.83)	0.62 (0.43–0.89)

- 질병 진행 위험은 모든 군에서 신청품군이 위약군보다 유의하게 낮았음.
- 사망 위험은 PD-L1 발현율 25% 미만을 제외한 나머지 군에서 신청품의 위험이 위약군보다 유의하게 낮았음.

16) CR: Complete Response, PR: Partial response, SD: Stable Disease, PD: Progressive disease, NE: could Not be Evaluated

17) 환자 모집시 PD-L1 관련 제한은 없었으며, PD-L1분석은 CRT 전 얻은 생검 시료가 있는 경우에만 진행되었음.

- 사후 탐색적 분석으로서, 1%를 기준으로 한 PD-L1 발현율에 따른 하위 그룹 분석 결과,

PD-L1 Status	No. of patients		PFS HR, unstratified(95%CI)	OS HR, unstratified(95%CI)
	Durvalumab	Placebo		
All	476	237	0.52 (0.42-0.65)	0.68 (0.53-0.87)
≥1%	212	91	0.46 (0.33-0.64)	0.53 (0.36-0.77)
< 1%	90	52	0.73 (0.48-1.11)	1.36 (0.79-2.34)
Unknown	174	88	0.59 (0.42-0.83)	0.62 (0.43-0.89)

- 발현율 1% 미만군에서 질병 진행과 사망 위험은 신청품군과 위약군간에 유의한 차이가 나타나지 않았음.
- 발현율 1% 이상 환자의 mPFS는 신청품군 17.8개월, 위약군 5.6개월로 신청품군이 위약군보다 유의하게 길었으며(95% CI 각각 16.9-NR, 3.6-11.0; HR(95% CI) 0.46(0.33-0.64)), mOS는 신청품군은 중앙값에 도달하지 못하였고, 위약군은 29.1개월로 신청품군이 위약군보다 유의하게 길었음(95% CI 각각 NR-NR, 17.7-NR; HR(95% CI) 0.53(0.36-0.77))¹⁸⁾

Figure 4. Kaplan-Meier curve of PFS for PD-L1 TC ≥ 1%

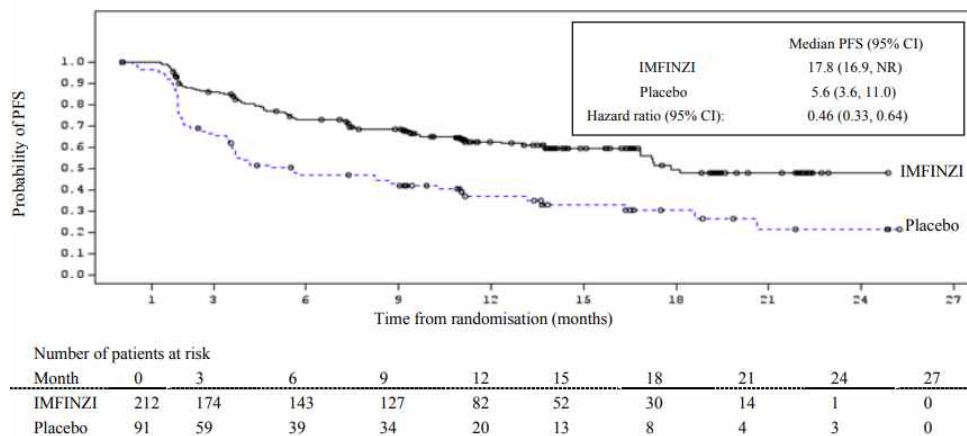
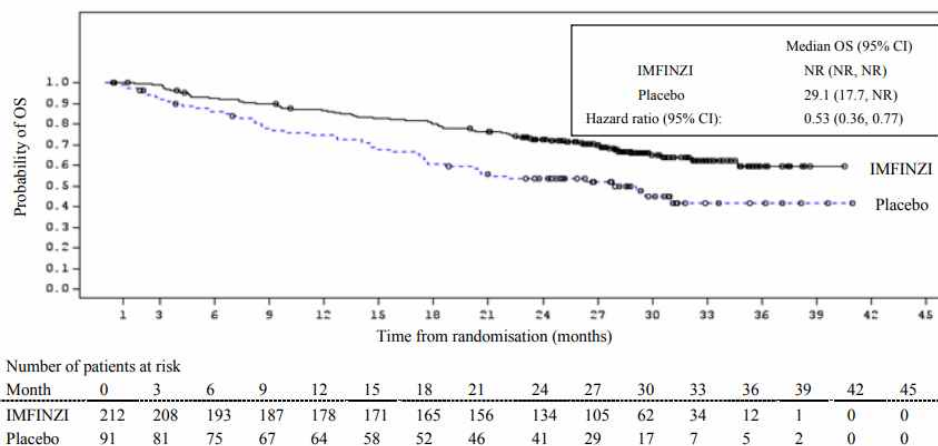


Figure 3. Kaplan-Meier curve of OS for PD-L1 TC ≥ 1%



18) Imfinzi EMA SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS, 5. Pharmacological Properties

(5) 학회 의견

- 관련 학회에 따르면¹⁹⁾, 신청품은 절제불가능한 국소진행성 비소세포폐암 환자에서 항암화학방사선요법 후 질병이 진행하지 않았을 경우 투여시, 무진행 생존기간과 전체 생존기간 연장을 나타낸 유일한 약제이며, 해당 환자의 표준치료는 주기적 관찰(치료로 인한 합병증, 재발/전이 여부 모니터링)로 기존 치료제가 부재한 상황으로 신청품의 대체약제는 없다는 의견임.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 “백금 기반 동시적 항암화학방사선요법 이후 질병이 진행되지 않은 절제 불가능한 국소 진행성 비소세포폐암 환자의 치료”에 허가 받은 약제로, 소수의 환자집단을 대상으로 사용된다고 보기 어려운 점 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토결과

- 제 124차 암질환심의위원회(일자: 2019년 4월 24일)

2. 비소세포폐암 [2군 항암제를 포함한 요법]

5. 관해공고요법(consolidation)

연번	항암요법	투여대상
2	durvalumab ^{주1}	<p>PD-L1 발현 양성(승인된 동반진단에서 PD-L1 발현율 $\geq 1\%$^{주5)} 으로 백금 기반 동시적 항암화학방사선요법 2주기 이후 질병진행이 없는 안정병변 이상의 절제 불가능한 국소 진행성 stage III로 CCRT 이후 42일 내에 투여하는 경우</p> <p>※ 급여 인정 기간은 12개월로 함 (주1항 최대 2년 적용 불가)</p> <p>※ 이전 PD-1 inhibitor 등 면역관문억제제 치료를 받지 않은 경우에 한함.</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

19) 대한폐암학회(), 대한항암요법연구회(), 대한종양내과학회()

〈 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 미발표 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.

주5. VENTANA PD-L1(SP263) Assay 검사

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 6개국(미국, 영국, 독일, 일본, 이탈리아, 스위스의 약가집에 수재되어 있음²⁰⁾).
- 신청품은 NICE에서 Cancer Drug Fund로 권고하고, SMC에서 Patient Access Scheme을 적용하여 급여 권고함. CADTH에서는 약가 인하시 급여를 권고하고 있으며, PBAC은 권고하지 않음.

20) 프랑스의 경우 약가책자를 발간하는 회사의 인터넷 자료([프랑스 http://www.vidal.fr](http://www.vidal.fr))에 제품이 수재되어 있으나 약가는 검색되지 않음.