약제 요양급여의 적정성 평가결과

zolbetuximab 100mg, 300mg

(빌로이주100,300밀리그램(졸베툭시맙), 한국아스텔라스제약(주))

▢ **제형, 성분·함량:**

- 1바이알 중 zolbetuximab 100mg, 300mg

▢ **효능 · 효과**

- CLDN18.2(Claudin 18.2) 양성, HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein) 음성의 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성인 위선암 또는 위식도 접합부 선암 환자에 대한 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법

▢ **약제급여평가위원회 심의일**

2026년 제6차 약제급여평가위원회: 2026년 6월 4일

- 암질환심의위원회 심의일[1]: 2025년 2월 12일, 2025년 10월 29일

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

가. 평가 결과

▢ 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “CLDN18.2(Claudin 18.2) 양성, HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein) 음성의 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성인 위선암 또는 위식도 접합부 선암 환자에 대한 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법”에 허가받은 약제로, 현행 표준치료 요법인 mFOLFOX6 또는 CAPOX 대비 무진행생존기간 및 전체 생존기간에서 유의한 임상적 유용성 개선이 인정되며, 경제성평가 결과 비용효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

- 다만, 신청품의 투여대상(CLDN18.2 양성, HER2 음성) 중 일부인 PD-L1 발현 양성 위선암 또는 위식도 접합부 선암 환자에 nivolumab 병용요법 또는 pembrolizumab 병용요법이 급여 인정되고 있으므로, 해당 요법의 소요비용을 고려한 협상이 필요함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “CLDN18.2(Claudin 18.2) 양성, HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein) 음성의 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성인 위선암 또는 위식도 접합부 선암 환자에 대한 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법”에 허가 받은 약제로, 현재 플루오로피리미딘계 및 백금계열의 항암제와 PD-L1 발현 여부에 따라 nivolumab 또는 pembrolizumab이 등재되어 있으므로 대체가능성 및 희귀질환 등 소수의 환자 집단을 대상으로 사용되는 경우가 아님을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 "CLDN18.2(Claudin 18.2) 양성, HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein) 음성의 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성인 위선암 또는 위식도 접합부 선암 환자에 대한 1차 치료로서 플루오로피리미딘계 및 백금 기반 화학요법과의 병용요법"에 허가된 약제로, 밀착연접(tight junction) 단백질인 CLDN 18.2을 표적으로 하는 새로운 단클론항체(monoclonal antibody)임.
- 교과서[2)3)]에서 신청품과 chemotherapy의 병용요법은 chemotherapy 단독요법 대비 전체 생존율이 개선되었으며, CLDN 18.2 양성의 국소 진행성 또는 전이성 위암 환자에서 1차 치료법이 될 수 있다고 소개됨.
- 임상진료지침[4)5)]에서 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 위암 환자는 HER2, CLDN18.2, PD-L1, MSI 검사를 진행 후 chemoradiation 또는 systemic therapy를 진행할 것을 권고하며, CLDN 18.2 양성 환자에서 신청품과 fluoropyrimidine(5-FU or capecitabine) + oxaliplatin 병용요법을 권고함(category 1, A, MCBS 2).
- **[SPOTLIGHT 3상]**[6)] 18세 이상의 CLDN18.2 양성(종양세포의 75% 이상에서 중등증-중증의 강한 CLDN18.2 염색을 보임), HER2 음성이면서 이전에 치료받은 경험이 없는 국소 진행성 또는 전이성 위 또는 위식도접합부 선암 환자를 대상으로 신청품 + mFOLFOX6(n=283)와 placebo + mFOLFOX6(n=282)의 임상적 유용성과 안전성을 비교한 무작위배정, 다기관, 다국가, 위약대조, 이중맹검, 3상 임상시험 결과,
  - (1차 평가지표) 무진행생존기간 중앙값(mPFS)은 신청품군 10.61개월(95% CI, 8.90-12.48), 대조군 8.67개월(95% CI, 8.21-10.28)로 나타남(HR 0.75; 95% CI, 0.60-0.94; p=0.0066)
    - ✓ 12개월 무진행생존율은 신청품군 49%(95% CI, 42-55), 대조군 35%(95% CI, 28-42)로 나타났으며, 24개월 무진행생존율은 신청품군 24%(95% CI, 17-32), 대조군 15%(95% CI, 9-22)로 나타남

▪ (2차 평가지표)

✓ 전체 생존기간 중앙값(mOS)은 신청품군 18.23개월(95% CI, 16.43-22.90), 대조군 15.54개월(95% CI, 13.47-16.53)로 유의한 개선을 보임(HR 0.75; 95% CI, 0.60-0.94; p=0.0053)

① 12개월 OS는 신청품군 68%(95% CI, 61-73), 대조군 60%(95% CI, 54-66)로 나타남

② 24개월 OS는 신청품군 39%(95% CI, 32-46), 대조군 28%(95% CI, 22-35)로 나타남

✓ 객관적반응률(ORR)은 신청품군 48%(135명/283명; 95% CI, 42-54), 대조군 48%(134명/282명; 95% CI, 42-54)로 유의한 차이는 없음. 민감도 분석을 통한 객관적반응률(ORR) 비교 시, 신청품군 53%(150명/283명; 95% CI, 47-59), 대조군 44%(124명/282명; 95% CI, 38-50)로 나타남

▪ (안전성) 모든 원인에 의한 이상반응(Treatment-emergent adverse event, TEAE) 중 3등급 이상의 이상반응 발생률은 신청품군 87%, 대조군 78%로 나타났으며, 가장 흔한 3등급 이상의 이상반응은 메스꺼움, 구토, 식욕부진으로 나타남

✓ 치료 관련 이상반응에 의해 투여를 중단한 환자 수는 신청품군 38명(14%), 대조군 6명(2%)으로 나타남

✓ 치료 관련 5등급 이상의 이상반응은 신청품군 5명(2%), 대조군 4명(1%)으로 나타남

- **[GLOW, 3상]**[7] 18세 이상의 CLDN18.2 양성(종양세포의 75% 이상에서 중등증-중증의 강한 CLDN18.2 염색을 보임), HER2 음성이면서 이전에 치료받은 경험이 없는 국소 진행성 또는 전이성 위 또는 위식도접합부 선암 환자를 대상으로 신청품 + CAPOX (n=254)와 placebo + CAPOX(n=253)의 임상적 유용성과 안전성을 비교한 무작위배정, 다기관, 다국가, 위약대조, 이중맹검, 3상 임상시험 결과,

▪ (1차 평가지표) 무진행생존기간 중앙값(mPFS)은 신청품군 8.21개월, 대조군 6.80개월로 유의하게 개선됨(HR 0.687; 95% CI, 0.544-0.866; p=0.0007)

✓ 12개월 무진행생존율은 신청품군 35%, 대조군 19%로 나타났으며, 24개월 무진행생존율은 신청품군 14%, 대조군 7%로 나타남

▪ (2차 평가지표)

✓ 전체 생존기간 중앙값(mOS)은 신청품군 14.39개월, 대조군 12.16개월로 유의한 개선을 보임(HR 0.771; 95% CI, 0.615-0.965; p=0.0118)

① 12개월 OS는 신청품군 58%, 대조군 51%로 나타남

② 24개월 OS는 신청품군 29%, 대조군 17%로 나타남

✓ 객관적반응률(ORR)은 신청품군 42.5%(108명/254명; 95% CI, 36.36-48.85), 대조군 40.3%(102명/253명; 95% CI, 34.22-46.64)로 나타남. 민감도 분석을 통한 객관적반응률(ORR) 비교 시, 신청품군 40.2% (102명/254명; 95% CI, 34.08-46.47), 대조군 38.3%(97명/253명; 95% CI, 32.32-44.64)로 나타남

- (안전성) 모든 원인에 의한 이상반응(Treatment-emergent adverse event, TEAE) 중 3등급 이상의 이상반응 발생률은 신청품군 72.8%, 대조군 69.9%로 나타났으며, 가장 흔한 3등급 이상의 이상반응은 구토, 빈혈, 호중구 감소, 메스꺼움으로 나타남
  - ✓ 모든 등급의 이상반응 중 신청품군에서 대조군보다 10% 이상 높게 나타난 이상반응은 구토(신청품군 66.1%, 대조군 30.9%)와 메스꺼움(신청품군 68.5%, 대조군 50.2%)으로 나타남

- **[GLOW & SPOTLIGHT 아시아인 및 한국인 대상 하위군 분석]**[8] 18세 이상의 CLDN18.2 양성(종양세포의 75% 이상에서 중등증-중증의 강한 CLDN 18.2 염색을 보임), HER2 음성이면서 이전에 치료받은 경험이 없는 국소 진행성 또는 전이성 위 또는 위식도접합부 선암 환자 중 아시아인(신청품군 n=254, 대조군 n=255) 및 한국인(신청품군 n=49, 대조군 n=47) 대상 하위군 분석 결과,
  - (1차 평가지표) 무진행생존기간(mPFS) 분석 결과,
    - ✓ (아시아인) 신청품군 10.4개월(95% CI, 8.5-12.5), 대조군 7.2개월(95% CI, 6.2-8.2)로 유의한 개선을 보임(HR 0.579; 95% CI, 0.459-0.731).
    - ✓ (한국인) 신청품군 12.3개월(95% CI, 7.3-15.3), 대조군 8.1개월(95% CI, 4.2-10.4)로 유의한 개선을 보임(HR 0.588; 95% CI, 0.350 - 0.986; p=0.0217).
  - (2차 평가지표) 전체 생존기간 중앙값(mOS) 및 객관적 반응률(ORR) 분석 결과,
    - ✓ (아시아인) 전체 생존기간 중앙값(mOS)은 신청품군 18.2개월(95% CI, 16.2-19.7), 대조군 13.1개월(95% CI, 11.2-15.0)로 유의한 개선(HR 0.684; 95% CI, 0.554-0.844)을 보임.
    - ✓ (한국인) 전체 생존기간 중앙값(mOS)은 신청품군 30.5개월(95% CI, 16.1-45.5), 대조군 15.8개월(95% CI, 11.8-19.7)로 유의한 개선(HR 0.480; 95% CI, 0.279-0.824, p=0.0033)을 보였으며, 객관적 반응률(ORR)은 신청품군 47.2%(95% CI, 30.4-64.5), 대조군 58.6%(95% CI, 38.9-76.5)로 나타남

- 관련 학회[9]에서 신청품은 국내/외 가이드라인에서 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 위암에 대한 1차 전신항암요법으로 해당 약제의 병용요법을 권고하며, 2개의 다국가(한국 포함), 무작위, 이중맹검의 대규모 3상 임상시험을 통해 해당 적응증에서 zolbetuximab+mFOLFOX(SPOTLIGHT) 병용요법 및 zolbetuximab+CAPOX(GLOW) 병용요법을 기존의 표준항암화학요법(mFOLFOX/CAPOX)과 비교하여 임상적 유효성과 안전성을 입증한 약제로 보험급여 적용이 필요하다는 의견을 제시함.
  - 또한, HER2 음성, PD-L1 발현 음성, CLDN 18.2 양성인 진행성 또는 전이성 위암의 1차 항암화학요법에서 신청품의 대체요법은 없으나, 위암에서는 biomarker가 중복으로 발현되는 경우가 있으므로 HER 2 음성, PD-L1 발현 양성, CLDN 18.2 양성인 진행성 또는 전이성 위암의 1차 항암화학요법에서는 nivolumab, pembrolizumab이 대체 가능한 약제로 고려될 수 있다는 의견임.

- 급여기준 검토결과[10], 교과서·가이드라인·임상논문 등을 참조하여 검토한 결과, 교과서(Cancer 12th)에 동 약제에 대한 언급 있으며, NCCN(v3. 2025) Preferred regimen category 1, ESMO Living Guideline 및 Pan-Asian(2024), ESMO MCBS Score v2.0 2점(GLOW 2점; PFS 1.41m gain(HR 0.687; 0.544-0.866), OS 2.23m gain(HR 0.771; 0.615-0.965)), SPOTLIGHT 2점; PFS 1.9m gain(HR 0.75; 0.60-0.94), OS 2.7m gain(HR 0.75; 0.60-0.94)), 국내 위암 가이드라인(2025)에서 CLDN18.2 양성, HER2 음성인 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 위암 1차 치료에 신청요법 권고함.
  - 동 약제의 ESMO MCBS score가 2점이나, 아시아인 및 한국인 subgroup analysis에서 ITT 결과보다 HR 값이 낮은 점, HER2 음성이면서 PD-L1 발현율이 CPS 5 미만이나 면역관문억제제가 적절하지 않은 환자군에서 다른 치료적 대안이 없어 진료상 필요성이 있음을 고려하여 급여기준을 설정키로 함.

○ 비용 효과성

- 신청품의 임상연구에 따르면 CLDN18.2 양성, HER2 음성의 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성인 위선암 또는 위식도 접합부 선암 환자에서 현행 표준치료요법인 항암화학요법 대비 무진행 생존기간 및 전체 생존기간의 임상적 유용성 개선이 인정되며, 비교약제(mFOLFOX 또는 CAPOX) 대비 소요비용이 고가이므로 경제성평가 대상에 해당함.
- (대체약제) 현행 항암제 공고 및 신청품 급여기준, 임상진료지침, 임상시험 등을 고려시, mFOLFOX6, CAPOX, nivolumab+FOLFOX, nivolumab+CAPOX, pembrolizumab+FP, pembrolizumab+CAPOX를 선정함.
- (소요비용) 유지용량을 기준으로 6주간의 소요비용은 (신청품+mFOLFOX6) [redacted]원/6주, (신청품+CAPOX) [redacted]원/6주로 대체약제의 6주 소요비용 [redacted]~[redacted]원/6주[11][12] 대비 고가임.
- (경제성평가) “이전 치료 경험이 없는 CLDN18.2 양성, HER2 음성의 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성인 위선암 또는 위식도 접합부 선암 환자”를 대상으로 비교대상(CAPOX 또는 mFOLFOX6) 대비 신청품 병용요법(zolbetuximab + CAPOX 또는 mFOLFOX6)에 대한 경제성평가를 검토한 결과, 경제성평가소위원회 심의결과를 반영한 기본분석(아시아인 하위군) ICER는 [redacted]원/QALY이고, 민감도 분석(전체 환자군) ICER는 [redacted]~[redacted]원/QALY임.

○ 재정 영향[13]

- 제약사 제출 예상 사용량[14]을 기준으로 신청품 도입 후 절대재정소요금액[15]은 1차년도 약 [redacted]~[redacted]원, 3차년도 약 [redacted]~[redacted]원으로 예상됨.
  - 추가 재정소요금액[16]은 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자 수 및 투여 기간 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 5개국(미국, 영국, 프랑스, 이탈리아, 일본)의 약가집에 수재되어 있음.

References

1) 신청품은 재결정신청 품목으로 이전 결정신청([redacted])시 제173차 암질환심의위원회(2025.2.12.)에서 심의되었음.
2) Harrison's Principles of Internal Medicine. 22e.
3) Current Medical Diagnosis & Treatment, 2026.
4) NCCN guidelines, Version 2. 2026. Gastric Cancer
5) ESMO Living Guideline, v1.4(2024): Gastric Cancer
6) Shitara K, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2023 May 20;401(10389):1655-1668.
7) Shah MA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. Nat Med. 2023 Aug;29(8): 2133-2141.
8) Lee KW et al. Zolbetuximab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients with Claudin 18.2-Positive, HER2 -Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Korean Population Subgroup-Combined Efficacy and Safety Analysis from SPOTLIGHT and GLOW. Cancer Res Treat. 2025 Dec 5
9) 신청품의 기결정신청 시 요청한 학회의견([redacted]): 대한항암요법연구회([redacted]), 대한종양내과학회([redacted]).
10) 2025년 제180차 암질환심의위원회(2025.10.29.)
11) 대체약제의 2025년 연간 가중평균가 또는 위험분담계약 실제가를 기준으로 산출한 6주 소요비용임.
12) 「신약 등 협상대상약제의 세부평가기준」에 따른 성인 체표면적 1.7m^2 기준이며, 1회 투여용량은 임상시험상 요법별 투여용량을 기준으로 함.

- 신청품 임상시험의 아시아인과 한국인 대상 하위그룹의 평균 체표면적은 1.6m^{2}이었으며, 해당 체표면적을 적용 시 6주 소요비용은 아래와 같음.

체표면적당 신청품의 6주 소요비용		nivolumab의 6주 소요비용	pembrolizumab의 6주 소요비용
1.7m^2	1.6m^2		
[redacted]원	[redacted]원	(실) [redacted]원	(실) [redacted]원

13) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
14) 제약사 제출 예상 환자수는 1차년도 [redacted]명, 3차년도 [redacted]명이며, 이에 따른 제약사 제출 예상 사용량

함량	1차년도	2차년도	3차년도
100mg	[redacted]병	[redacted]병	[redacted]병
300mg	[redacted]병	[redacted]병	[redacted]병

15) 절대재정 소요금액 = (제약사 제출 예상 사용량 × 신청 약가) + 병용요법(mFOLFOX6 또는 CAPOX 투여비용)
16) 추가재정 소요금액 = 절대재정 소요금액 - (병용요법(mFOLFOX6 또는 CAPOX 투여비용))