약제 요양급여의 적정성 평가결과

enfortumab vedotin 20, 30mg

(파드셉주20,30밀리그램(엔포투맙베도틴), 한국아스텔라스제약(주))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1병 중 enfortumab vedotin 20mg, 30mg

☐ **효능 · 효과**

- 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 1차 치료로서 펨브롤리주맙과의 병용요법
- 단독요법으로 이전에 PD-1 또는 PD-L1 억제제 및 백금기반 화학요법제의 치료 경험이 있는 국소진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 치료

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2026년 제4차 약제급여평가위원회: 2026년 4월 2일

- 암질환심의위원회 심의일: 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 적정성 있음

○ 신청품은 “국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 1차 치료로서 펨브롤리주맙과의 병용요법” 및 “단독요법으로 이전에 PD-1 또는 PD-L1 억제제 및 백금기반 화학요법제의 치료 경험이 있는 국소진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 치료”에 허가받은 약제로,

- “국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 1차 치료로서 펨브롤리주맙과의 병용요법”에 대하여 신청품 병용요법은 대체요법 대비 전체 생존기간 등에서 임상적 유용성 개선이 인정되고, 경제성평가 결과, 비용효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.
  - ▪ [redacted]

- “단독요법으로 이전에 PD-1 또는 PD-L1 억제제 및 백금기반 화학요법제의 치료 경험이 있는 국소진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 치료”에 대해서는 전체 생존기간 연장 등 임상적 유용성이 인정되나, 비용효과성이 불분명하여 환자가 약값 전액을 본인 부담함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “신청품은 "국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 1차 치료로서 펨브롤리주맙과의 병용요법" 등에 허가받은 약제로, 현재 gemcitabine + cisplatin/carboplatin 요법 등이 급여되고 있어 대체 가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 1차 치료로서 펨브롤리주맙과의 병용요법, 단독요법으로 이전에 PD-1 또는 PD-L1 억제제 및 백금기반 화학요법제의 치료 경험이 있는 국소진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 치료”에 허가받은 넥틴-4 표적 항체-약물 접합체(Antibody-drug conjugate, ADC)임.
  - 신청품은 미세소관 저해제(MMAE)[1]가 프로테아제 절단성 링커(protease-cleavable linker)로 결합된 인간 IgG1-kappa 항체로 구성되어 있음. 신청품이 넥틴-4가 발현된 세포에 결합하면 신청품과 넥틴-4 복합체가 내재화되고, 단백질 분해성 절단에 의해 MMAE가 방출되며, 방출된 MMAE가 세포내 미세소관 작용을 저해하여 세포주기 중지 및 암세포 사멸을 유도함[2].
- 교과서[3][4]에서 신청품은 진행성, 전이성 요로상피암에 승인된 최초의 항체-약물 복합체(ADC)[5]로 3상 임상을 통해 신청품은 항암화학요법 대비 생존률(survival rate) 개선을 입증하였다고 언급됨.
- 임상진료지침[6][7][8]에서 국소 진행성 또는 전이성 방광암의 1차 치료에 신청품 병용요법이, 2차 이상 치료에 신청품 단독요법이 권고됨.
  - NCCN guideline에서는 국소 진행성 또는 전이성 방광암의 1차 치료에 enfortumab vedotin + pembrolizumab 병용요법을 우선 권고하며 (category 1, preferred), 이전에 항암화학요법과 면역항암제 치료를 받았고 신청품을 이전에 투여하지 않은 환자에는 신청품 단독요법을 우선 권고하고 있음. (category 1, preferred)
  - ESMO guideline에서는 이전 치료를 받지 않은 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자에 신청품 병용요법을 권고함 [I, A; MCBS 4]. 신청품 병용요법을 사용할 수 없거나 금기인 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자에게는 cisplatin/carboplatin 적합성, 백금기반 화학요법 후 질병 진행 여부 등을 고려하여 치료를 진행하고 질병이 진행된 경우 신청품 단독요법을 권고함. [I, A; MCBS 4]
  - EAU guideline에서도 신청품 병용요법이 적합한 전이성 방광암 환자의 1차 치료제로 신청품 병용요법을 권고하며, [rating strength, strong] 백금 기반 항암요법 이후 단계에서 신청품 단독요법을 권고함. [rating strength, strong]

- [EV-302, 신청품 병용요법, 3상][9] 18세 이상 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자[10][11]를 대상으로 신청품 병용요법(enfortumab vedotin + pembrolizumab), 대조군(gemcitabine + cisplatin/carboplatin)으로 1:1 무작위 배정[12]하여 신청품 병용요법의 유효성 및 안전성을 평가한 다기관[13], open-label, 무작위 배정, 3상 임상시험 결과, (mF/U: 17.2개월)[14]

  - (1차 유효성 평가변수) 무진행 생존기간 중앙값(mPFS)은 신청품 병용군 12.5개월, 대조군 6.3개월로 유의한 차이를 보였고 (HR 0.45, 95%CI 0.38-0.54, p<0.001), 전체 생존기간 중앙값(mOS)은 신청품 병용군 31.5개월, 대조군 16.1개월로 유의한 차이가 있었음. (HR 0.47, 95%CI 0.38-0.58, p<0.001)
  - (2차 유효성 평가변수) 전체 반응률(confirmed overall response)은 신청품 병용군 67.7% vs 대조군 44.4%이었고, 반응 지속시간(duration of response) 중앙값은 신청품 병용군에서 미도달, 대조군은 7개월이었음.
  - (안전성 평가) 치료 관련 이상반응(Treatment-related adverse events)은 신청품 병용군의 97%(427명/440명), 대조군의 95.6%(414명/433명)에서 발생함.
    - ✓ 3등급 이상의 치료 관련 이상반응 발생 비율은 신청품 병용군 55.9%, 대조군 69.5%이었으며, 가장 흔한 3등급 이상의 치료 관련 이상반응은 신청품 병용군에서 반구진발진[15](7.7%), 호중구감소증(4.8%)이었고, 대조군에서는 빈혈(31.4%), 호중구감소증(30.0%), 혈소판감소증(19.4%)이었음.

- [EV-302 연장연구, 신청품 병용요법, 3상][16] 3상 임상(EV-302)의 장기 관찰 연구 결과, (median follow-up: 29.1개월)[17]

  - (1차 유효성 평가변수) 무진행 생존기간 중앙값(mPFS)은 신청품 병용군 12.5개월, 대조군 6.3개월로 유의한 차이를 보였고 (HR 0.48, 95%CI 0.41-0.57, p<0.00001), 전체 생존기간 중앙값(mOS)은 신청품 병용군 33.8개월, 대조군 15.9개월로 유의한 차이가 있었음. (HR 0.51, 95%CI 0.43-0.61, p<0.00001)
  - (2차 유효성 평가변수) 전체 반응률(confirmed overall response)은 신청품 병용군 67.5% vs 대조군 44.2%이었고, 반응 지속시간(duration of response) 중앙값은 신청품 병용군에서 23.3개월, 대조군은 7개월이었음.
  - (안전성 평가) 안전성 결과는 이전 연구와 일관된 결과를 보였음.
    - ✓ 치료 관련 이상반응(Treatment-related adverse events) 발생 비율은 신청품 병용군에서 97.3%, 대조군에서 95.6%이었고, 3등급 이상 치료 관련 이상반응 발생 비율은 양 군에서 각각 57.3%, 69.5%이었음.
    - ✓ 사망은 신청품 병용군에서 1.1%, 대조군에서 0.9% 발생함.
    - ✓ 가장 빈번한 치료 관련 AESI(adverse events of special interest)[18]는 신청품 병용군에서 피부 반응(67.3%), 말초신경병증(64.3%), 안구질환(21.6%)이었고, 대조군에서 피부반응(17.7%), 갑상선기능저하증(12.0%), 폐렴(10.2%)이었음.

- [EV-301, 신청품 단독요법, 3상][19] 이전에 백금기반 항암요법 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제 치료를 받은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자[20][21]를 대상으로 신청품 단독요법과 항암요법 투여군(docetaxel, paclitaxel, vinflunine)[22]으로 1:1 무작위 배정하여 신청품 단독요법의 유효성 및 안전성을 평가한 다기관[23], open-label, 무작위 배정, 3상 임상시험 결과, (median follow-up: 11.1개월)[24]
  - (1차 유효성 평가변수) 전체 생존기간 중앙값(mOS)은 신청품 병용군 12.88개월, 대조군 8.97개월로 유의한 차이를 보였음. (HR 0.70, 95%CI 0.56-0.89, p=0.001)
  - (2차 유효성 평가변수) 무진행 생존기간 중앙값(mPFS)은 신청품 병용군 5.55개월, 대조군 3.71개월로 유의한 차이가 있었고 (HR 0.62, 95%CI 0.51-0.75, p<0.001), 전체 반응률(confirmed overall response)은 신청품군 40.6% (95%CI, 34.9-46.5), 대조군 17.9%(95%CI, 13.7-22.8)로 신청품군에서 유의하게 높았음. (P<0.001)
  - (안전성 평가) 치료 관련 이상반응(Treatment-related adverse events) 발생 비율은 신청품군과 대조군이 유사하였음.
    - ✓ 치료 관련 이상반응 발생 비율은 신청품군 93.9%, 대조군 91.8%이었고, 3등급 이상 치료 관련 이상반응 발생 비율은 양 군에서 각각 51.4%, 49.8%이었음.
    - ✓ 가장 빈번한 치료 관련 이상반응은 발진(신청품군 43.9% vs. 대조군 9.6%), 말초 신경병증(46.3% vs. 30.6%) 이었음.
    - ✓ 용량 감량, 치료 중단, 치료 철회 비율은 신청품군에서 32.4%, 51.0%, 13.5%이었고, 대조군은 27.5%, 18.9%, 11.3%이었음.
    - ✓ 치료 관련 사망은 신청품군에서 2.4%(7명/296명), 대조군에서 1.0%(3명/291명) 발생함.
- [EV-301 연장연구, 신청품 단독요법, 3상][25] 3상 임상(EV-301)의 장기 관찰 연구 결과, (median follow-up: 23.75개월)[26]
  - (1차 유효성 평가변수) 전체 생존기간 중앙값(mOS)은 신청품 병용군 12.91개월, 대조군 8.94개월로 유의한 차이를 보였음. (HR 0.704, 95%CI 0.581-0.852, p=0.00015)
  - (2차 유효성 평가변수) 무진행 생존기간 중앙값(mPFS)은 신청품 병용군 5.55개월, 대조군 3.71개월로 유의한 차이가 있었고 (HR 0.632, 95%CI 0.525-0.762, p<0.00001), 전체 반응률(confirmed overall response)은 신청품군 41.32% (95%CI, 35.57-47.25), 대조군 18.58%(95%CI, 14.32-23.49)로 신청품군에서 유의하게 높았음. (P<0.001)
  - (안전성 평가)[27] 치료 관련 이상반응(Treatment-related adverse events) 발생 비율은 신청품군과 대조군이 유사하였음.
    - ✓ 치료 관련 이상반응 발생 비율은 신청품군 93.9%, 대조군 91.8%이었고, 3등급 이상 치료 관련 이상반응 발생 비율은 양 군에서 각각 52.4%, 50.5%이었음.
    - ✓ 이전 분석 이후, 치료 관련 이상반응으로 인한 추가적인 사망은 관찰되지 않았음.

✓ AESI(Adverse events of special interest)[28]로는 피부반응(신청품군 47.3%, 대조군 15.8%), 말초신경병증(신청품군 48.0%, 대조군 31.6%), 고혈당증(신청품군 6.8%, 대조군 0.3%)이 보고되었음.

- 관련 학회[29][30]에 따르면, 신청품은 요로상피암에서 최초 승인된 ADC (Antibody-Drug conjugate) 표적 항암제로, 대규모 임상을 통해 뛰어난 효과를 입증하여 요로상피암 치료의 새로운 기준을 제시한 혁신적인 약제임.
  - 전이성 요로상피암 환자들은 대부분 질병 진행이 빠르고 예후가 좋지 않기 때문에 치료가 진행될수록 환자의 상태가 악화되면서 사망하거나 치료를 중단하는 환자가 증가하므로 치료의 첫 단계에서 우수한 치료 효과를 입증한 신청품 병용요법을 초기 1차 치료 단계에서 사용하는 것이 환자에게 중요하고 시급하다고 할 수 있음. 신청품 1차 병용요법은 백금기반에 반응을 보인 특정 환자에 제한적으로 적용 가능한 순차 치료 대비 임상적 결과 개선이 기대되며, 약 절반의 환자가 치료를 거치면서 상태가 악화되어 후속 치료를 받지 못하는 상황을 고려하여 초기 치료의 신속한 급여가 필요함.
  - 2차 이상 단독요법 관련, 현재 백금기반 화학요법, PD-1 또는 PD-L1 억제제 치료 이후 치료 옵션은 이전에 사용된 계열을 다시 적용하는 요법 또는 근거 수준이 낮은 항암요법뿐으로, 치료제가 제한적인 상황임. 따라서, 대규모 3상 임상을 통하여 효과와 안전성을 입증한 신청 약제의 급여가 필요함[31].
- 급여기준 검토결과[32], 교과서, 가이드라인, 3상 임상시험(EV-302), 치료 차수가 증가할수록 사망률과 중단률이 증가하여 1차 치료 선택이 환자의 생존과 삶의 질을 결정하는 중요한 요소이므로 Enfortumab vedotin + Pembrolizumab 1차 병용요법의 급여가 필요하다는 학회 및 전문가 의견 등을 반영하여, 진료상 필요한 약제로 판단되어 급여기준(안)을 설정함.

○ 비용효과성

- (대체약제) 현행 급여기준, 임상진료지침, 학회의견 등을 고려하여 투여단계 1차에서는 gemcitabine + cisplatin/carboplatin ± avelumab요법, 투여단계 2차 이상에서는 paclitaxel을 선정함.
- (소요비용) 신청품 병용요법의 1주기 소요비용([redacted])은 대체약제의 1주기 소요비용([redacted])[33] 대비 고가이며, 신청품 단독요법의 1주기 소요비용([redacted])은 대체약제의 1주기 소요비용([redacted]) 대비 고가임.
- (경제성평가) “국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자”의 1차 치료로서, 백금기반 화학요법(platinum+gemcitabine) 대비 신청품 병용요법(enfortumab vedotin + pembrolizumab)의 비용-효용 분석 검토 결과, 경제성평가소위원회 심의결과를 반영한 기본분석 ICER는 [redacted]원/QALY 임.

○ 재정 영향[34]

- 제약사 제출 예상 사용량과 예상 환자 수를 기준으로 신청품 병용요법(enfortumab vedotin + pembrolizumab) 도입 후 신청품의 절대재정소요금액[35]은 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이며, 병용약제를 포함한 신청품 병용요법(enfortumab vedotin + pembrolizumab)의 절대재정소요금액[36]은 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 [redacted]원으로 예상됨.
  - 대체 약제의 대체로 인해 재정소요금액이 1차년도에 약 [redacted]원, 3차년도에 약 [redacted]원 증가할 것으로 예상됨[37].
- 제약사 제출 예상 사용량과 예상 환자 수를 기준으로 신청품 단독요법 도입 후 신청품의 절대재정소요금액[38]은 1차년도 약 [redacted]원임.
  - 대체 약제의 대체로 인해 재정소요금액이 1차년도에 약 [redacted]원 증가할 것으로 예상됨[39].

※ 신청품의 대상 환자 수 및 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 6개국(미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 일본)의 약가집에 수재되어 있음.

References

1) 미세소관 저해제(Monomethyl auristatin E, MMAE)
2) 신청품의 식약처 허가사항 - 사용상의 주의사항> 11. 전문가를 위한 정보
3) Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer, 12e, 2023
4) Current Medical Diagnosis & Treatment, 2025
5) Antibody-drug conjugate; ADC
6) NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Bladder Cancer. ver 1. 2026.
7) ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol. 2024;35(6):485-490
8) EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. 2025
9) Powles TB, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med. 2024 Mar 7;390(10):875-888.
10) 주요 등록기준: 방사선학적으로 문서화되고 조직학적으로 확인된 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암, Nectin-4, PD-L1 발현을 포함한 선별 검사가 필요하지 않음. 선암 또는 편평상피세포암 등 다양한 조직학적 유형이 포함됨. 이전에 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 치료를 위한 전신 치료를 받지 않은 환자, cisplatin 또는 carboplatin을 포함하는 항암화학요법에 적합한 환자
11) 주요 제외기준: PD-1 또는 PD-L1 저해제, 전신 항암화학요법 경험이 있는 환자, 조절되지 않는 당뇨, 진행 중인 2등급 이상의 감각 혹은 운동 신경계 장애, 2년 이내 자가면역질환으로 전신요법을 받은 경우
12) 중재방법

Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab(n=442)	Chemotherapy (n=444)
21일을 1주기로 enfortumab vedotin을 1, 8일에 1.25mg/kg, pembrolizumab을 1일에 200mg 정맥투여	21일을 1주기로, 1, 8일에 gemcitabine을 1000mg/m2, cisplatin(232명)을 1일에 70mg/m2 또는 carboplatin(209명)을 Calvert 공식에 따른 용량(AUC 4.5-5)으로 투여

13) 25개국(미국, 캐나다, 네덜란드, 벨기에, 프랑스, 스페인, 헝가리, 이탈리아, 스위스, 체코, 영국, 덴마크, 폴란드, 독일, 아르헨티나, 호주, 싱가포르, 태국, 러시아, 일본, 대한민국, 중국, 대만, 튀르키예, 이스라엘)
14) Data cut-off: 2023.8.8.
15) maculopapular rash
16) Powles TB, et al. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: 2.5-year median follow-up of the phase III EV-302/KEYNOTE-A39 trial. Ann Oncol. 2025 Oct;36(10):1212-1219.
17) data cut-off: 2024.8.8.
18) Treatment-related Adverse events of special interest; 특별 관심 대상 치료관련 이상사례
19) Powles T, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1125-1135.
20) 주요 등록기준: 조직학적 또는 세포학적으로 확인되고 방사선학적으로 문서화된 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암, ECOG PS 0 또는 1, PD-1 또는 PD-L1 억제제에 치료를 받는 동안 또는 그 이후에 질병이 진행하였거나 재발한 환자, 이전에 백금기반 항암요법으로 치료를 받은 환자 (선행화학요법 또는 수술후보조요법 백금기반 항암요법을 투여 받은 경우, 투여 후 12개월 이내 질병 진행된 경우)
21) 주요 제외기준: 기존 감각 또는 운동 신경병증 등급이 2등급 이상, 이전 치료와 관련 임상적으로 유의미한 독성이 진행 중인 환자, 활동성 중추신경계 전이, 조절되지 않는 당뇨, 활동성 각막염 또는 각막 궤양, 이전에 선행화학요법 또는 수술후보조요법을 포함하여 국소 진행성 또는 전이성

요로상피암에 대해 1회를 초과하는 항암화학요법을 받은 환자

22) 중재 방법

Enfortumab Vedotin (n=301)	Chemotherapy (n=307)
28일을 1주기로 enfortumab vedotin을 1, 8, 15일에 1.25mg/kg을 30분 정맥투여	21일을 1주기로 1일에, - Docetaxel(117명): 75mg/m2 60분 정맥투여 - Paclitaxel(112명): 175mg/m2 3시간 정맥투여 - Vinflunine(78명): 320mg/m2 20분 정맥투여 * vinflunine 투여 환자 비율을 35%로 제한, 허가된 국가만 등록

23) 19개국(미국, 캐나다, 아르헨티나, 호주, 영국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 오스트리아, 덴마크, 포르투갈, 네덜란드, 벨기에, 스위스, 스페인, 러시아, 대만, 일본, 한국), 191개 기관

24) data cut-off: 2020.7.15.

25) Rosenberg JE, et al. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol. 2023 Nov;34(11):1047-1054.

26) data cut-off: 2021.7.30.

27) 안전성 분석군(safety population)에서 치료지속기간 중앙값은 신청품군 4.99개월(범위, 0.5-29.9개월), 대조군 3.45개월(범위, 0.2-26.4개월)이었음.

28) Adverse events of special interest; 특별 관심 대상 이상사례

29) 대한비뇨의학회([redacted]), 대한항암요법연구회([redacted]), 대한종양내과학회([redacted])

30) [추가 학회의견] 대한비뇨의학회([redacted]), 대한항암요법연구회([redacted]), 대한종양내과학회([redacted])

31) 대한비뇨의학회([redacted]), 대한항암요법연구회([redacted]), 대한종양내과학회([redacted])

32) 제180차 암질환심의위원회(2025년 10월 29일)

33) 유지요법 비용 미포함.

34) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합).

35) 신청품의 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청가

36) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 환자 수 × (신청품 및 병용약제의 연간 투약 비용)

37) 재정증감 소요금액 = 제약사 제출 예상 환자 수 × (신청품 병용요법 연간 소요비용 - 대체요법 연간 소요비용)

38) 신청품만의 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청가

39) 재정증감 소요금액 = 제약사 제출 예상 환자 수 × (신청품 병용요법 연간 소요비용 - 대체요법 연간 소요비용)