파드셉주20,30밀리그램(엔포투맙베도틴)(한국아스텔라스제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1병 중 enfortumab vedotin 20mg, 30mg
제형 및 성상	20mg, 30mg: 흰색 내지 미황색의 동결건조 분말이 무색 투명한 유리 바이알에 충전된 주사제로 멸균 주사용수로 용해 후에는 투명하거나 옅은 유백색을 띄는 무색에서 연한 노란색의 액체
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
용법・용량	이 약은 항암제 사용에 숙련된 전문의료인에 의해 투약 및 관리되어야 한다. **단독요법**으로 투여 시 이 약의 **권장 용량은 1.25 mg/kg**(단, 100 kg 이상인 환자의 경우 최대 125 mg)이며 질병의 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 28일 주기로서 1일째, 8일째, 15일째에 30분에 걸쳐 정맥 내 주입한다. **펨브롤리주맙과의 병용요법**으로 투여 시 이 약의 **권장 용량은 1.25 mg/kg**(단, 100 kg 이상인 환자의 경우 최대 125 mg)이며 질병의 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 21일 주기로서 1일째와 8일째에 30분에 걸쳐 정맥 내 주입한다. 펨브롤리주맙의 권장 용량에 대한 내용은 펨브롤리주맙 제품정보를 참고한다. 표 1. 이상사례 발생에 따른 권장 용량 감량 지침 | | 투여 용량 | | 초회 용량 | 1.25 mg/kg, 최대 125 mg | | 1차 감량 | 1.0 mg/kg, 최대 100 mg | | 2차 감량 | 0.75 mg/kg, 최대 75 mg | | 3차 감량 | 0.5 mg/kg, 최대 50 mg | **용량 조절** 표 2. 투여 보류, 감량 및 투여 중단 권고사항 (생략) **투여 방법** 투여하기 전에 멸균 주사용수(Sterile Water for Injection, SWFI)로 조제한다. 조제된 용액을 멸균 5% 포도당(Dextrose) 주사액이나 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 멸균 유산화 링거(Lactated Ringer's) 주사액을 함유하는 정맥 주입 백에 넣어 희석한다.

구 분	내 용
의약품 분류	421(항악성종양제)
ATC	L01FX13
약리기전	요로상피암 세포의 표면에 위치한 부착 단백질인 넥틴-4를 표적으로 하는 항체-약물 복합체(ADC)
품목허가일	2023년 3월 10일 (병용요법 허가 추가: 2024년 7월 25일)

나. 주요 내용

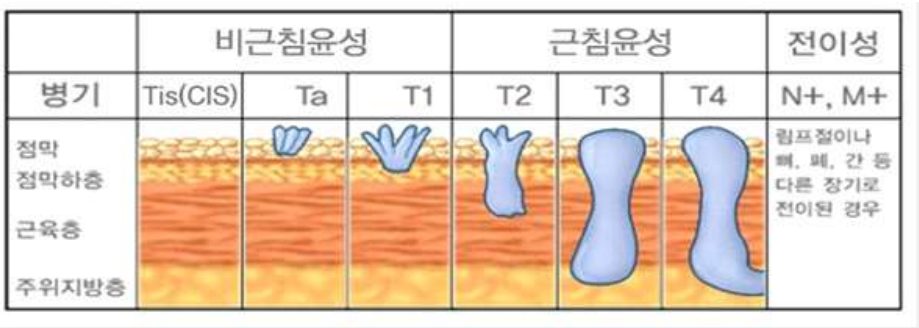
(1) 대상 질환의 특성

○ 요로상피암(Urothelial carcinoma)[1)2)3)]

- **(정의)** 요로상피암은 신우, 요관, 방광 및 요도 등 요로의 상피세포에서 발생하는 암을 지칭함. 위치적으로 요로상피암의 약 90%가 방광에서 발생하고, 나머지 10%의 대부분은 신우에서 발생하며 요도와 요관은 2% 미만으로 알려짐. 요로계에 발생하는 암을 조직학적으로 분류시 요로상피암이 대부분이며, 그 외의 편평세포암, 선암, 소세포암 등이 5% 이하를 차지함[4)].

- **(역학)** 방광암은 여성보다 남성에게서 더 흔하며, 나이에 따라 발병이 증가하여 60-80대에 가장 높은 발병률을 보이는 것으로 알려짐. 2023년 국가암등록통계[5)]에 따르면 방광암의 유병자 수는 48,234명으로 암 유병률 10위의 암종이고 남성이 39,315명으로 다수를 차지하며, 남성에서 암 유병률 8위, 발생률 9위의 질환임. 방광암 발생자의 4.3%가 원격 전이 병기이고, 5년 상대 생존률(남자)은 국한(localized) 병기에서 87.3%이나 원격 전이 시 14.4%로 낮아짐.

  ▪ 방광암의 병기는 크게 종양 세포가 방광 근육층을 침범했는지의 유무에 따라 비근침윤성(표재성) 방광암(70~75%)과 근침윤성 방광암(20~25%)으로 구분되고, 림프절의 전이 유무, 다른 장기로의 전이 유무에 따라 병기가 결정됨[6)].



[방광암의 진행단계(병기)]

1) The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 4th. 2022

2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th, 2023

3) Harrison's Principles of Internal Medicine, 22nd Edition

4) Yu EM, et al. Non-urothelial and urothelial variants of bladder cancer. Cancer Treat Res Commun. 2022;33:100661.

5) 중앙암등록본부. 국가암등록사업 연례보고서(2023년 암등록통계), 보건복지부, 2026

6) 국가암지식정보센터 > 내가 알고 싶은 암 > 암의 종류 > 전체암 보기 > 방광암

해부학 병기/예후 그룹

	종양병기 (T)	국소림프절병기 (N)	먼곳 전이 병기(M)
Stage 0a	Ta	N0	M0
Stage 0is	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Stage IIIA	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
	T1-T4a	N1	M0
Stage IIIB	T1-T4a	N2, N3	M0
Stage IVA	T4b	Any N	M0
	Any T	Any N	M1a
Stage IVB	Any T	Any N	M1b

그림. 방광암의 병기 분류 (자료원: 대한비뇨기종양학회 방광암 진료지침, 2024)

- **(위험요인 및 증상)** 요로상피암의 위험 요인(Risk factor)로는 ①세포주기 조절에 관여하는 유전자 이상, ②담배, 방향성 아민 등의 발암성 화학물질 노출, ③유치 카테터, 잦은 요로 감염, 방사선 조사 등에 의한 만성 자극 등이 알려져 있음. 대부분의 환자에서 나타나는 가장 흔한 증상은 통증이 없는 혈뇨이며, 옆구리 통증이나 수신증(hydronephrosis)등이 동반될 수 있음.

- **(치료)**[7][8][9] 방광암은 임상 양상에 따라 예후 관리, 치료 목표가 다름. 근육 침범이 없는 방광암의 치료 목적은 재발 억제 및 근육 침습 방광암으로 진행을 막는 것임. 근육 침범이 있는 침습 방광암의 치료 목적은 방광을 제거해야 하는지, 생존 기간에 영향을 미치지 않고 방광을 보존할 것인지 결정하는 것에 있으며, 완치 가능성을 높이기 위하여 전이 가능성이 높은 고위험군에서 전신 항암화학요법을 함께 할 것인지 결정함. 원격 전이 병변이 확인된 환자의 경우에는 생존기간 연장 및 삶의 질 향상이 중요하며 다양한 메커니즘을 가진 항암제들이 고려됨.
  - 가이드라인에 따르면 국소 진행성, 전이성 요로상피암의 1차 치료에 enfortumab vedotin(EV) + pembrolizumab, gemcitabine + cisplatin(또는 carboplatin) ± avelumab, nivolumab + gemcitabine + cisplatin 등이 권고됨. 2차 치료는 이전 치료, 유전자 변이 등을 고려하여 선택하며, 면역관문억제제, paclitaxel 등의 항암화학요법, enfortumab vedotin, erdafitinib 등이 권고됨.

7) 대한비뇨기종양학회, 방광암 임상진료지침. 2024.

8) NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Bladder Cancer. ver 1. 2026.

9) Powles T, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol. 2024;35(6):485-490.

(2) 약제 특성

○ 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)[10]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[11].
- 관련 학회[12]에서는 해당 약제가 임상 시험에서 기존 표준요법 대비 약 2배의 생존기간을 연장하였고, 백금 적합성, 또는 PD-L1 발현율 등 별도의 검사 없이 투여가 가능하다는 장점이 있다는 의견임.

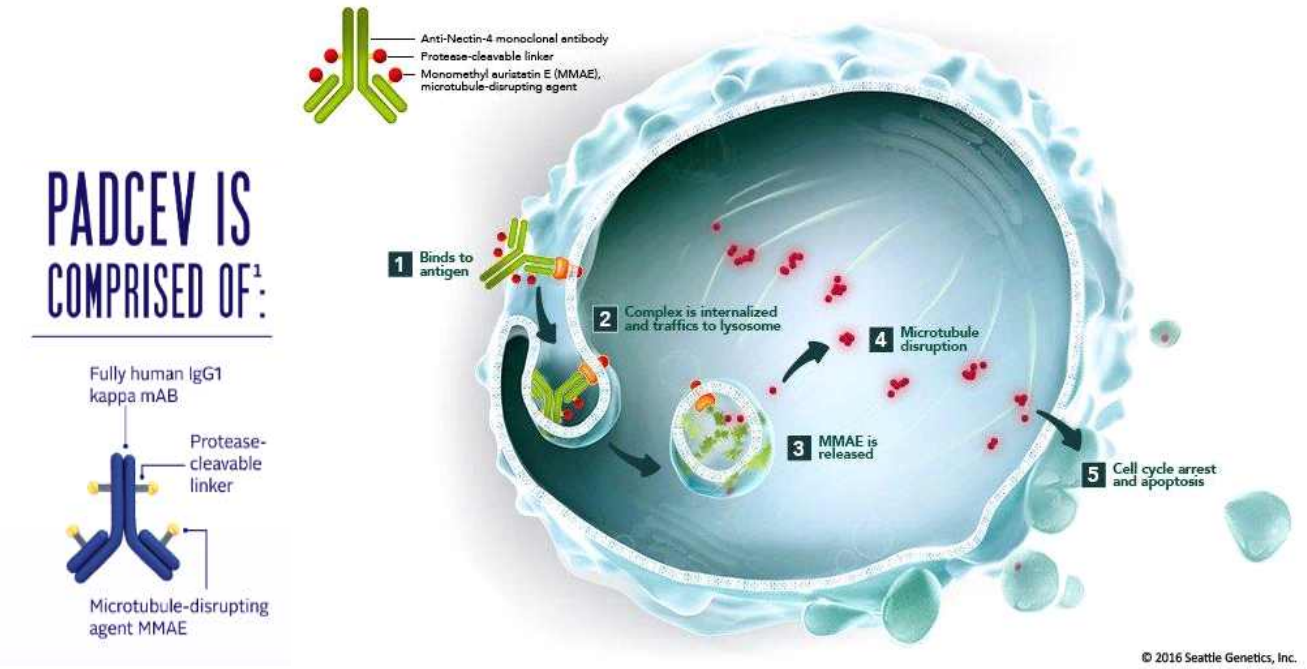


그림. Mechanism of action of enfortumab vedotin

(자료원: https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2020/enfortumab-vedotin-bladder-cancer-fda-approval)

10) 미세소관 저해제(Monomethyl auristatin E, MMAE)

11) 신청품의 식약처 허가사항 - 사용상의 주의사항> 11. 전문가를 위한 정보

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

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[13)14)]에서 진행성, 전이성 요로상피암에 승인된 최초의 항체-약물 복합체(ADC)[15)]로 3상 임상을 통해 신청품 병용요법은 항암화학요법 대비 생존률(survival rate) 개선을 입증하였다고 언급됨.

○ 임상진료지침[16)17)18)]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)

NCCN National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2026
Bladder Cancer

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY[a]

First-Line Systemic Therapy for Locally Advanced or Metastatic Disease (Stage IV)		
Preferred	**Other recommended**	**Useful in certain circumstances**
• Enfortumab vedotin-ejfv[13,14] + Pembrolizumab (category 1)	• Cisplatin/Gemcitabine[4] (category 1) followed by Avelumab maintenance therapy (category 1)[c,15] • Cisplatin/Gemcitabine + Nivolumab (category 1) followed by Nivolumab maintenance therapy[16] (category 1) • DDMVAC with growth factor support[2,11] (category 1) followed by Avelumab maintenance therapy (category 1)[c,15]	• Carboplatin/Gemcitabine[17] followed by Avelumab maintenance therapy (category 1)[c,15] • Pembrolizumab (for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy)[18] • Atezolizumab[19] (only for patients whose tumors express PD-L1[d] or who are not eligible for any platinum-containing chemotherapy regardless of PD-L1 expression) (category 2B)

- **Atezolizumab and hyaluronidase-tqjs subcutaneous injection may be substituted for IV atezolizumab. Atezolizumab and hyaluronidase-tqjs has different dosing and administration instructions compared to atezolizumab for IV infusion.**
- **Nivolumab and hyaluronidase-nvhy subcutaneous injection may be substituted for IV Nivolumab. Nivolumab and hyaluronidase-nvhy has different dosing and administration instructions compared to IV nivolumab.**
- **Pembrolizumab and berahyaluronidase alfa-pmph subcutaneous injection may be substituted for IV Pembrolizumab. Pembrolizumab and berahyaluronidase alfa-pmph has different dosing and administration instructions compared to IV Pembrolizumab.**

13) Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer, 12e, 2023

14) Current Medical Diagnosis & Treatment, 2025

15) Antibody-drug conjugate; ADC

16) NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Bladder Cancer. ver 1. 2026.

17) ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol. 2024;35(6):485-490

18) EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. 2025

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY[a]

Second-Line Systemic Therapy for Locally Advanced or Metastatic Disease (Stage IV)		
Previous immunotherapy and enfortumab vedotin-ejfv (no previous chemotherapy)		
Preferred • Biomarker-directed therapy (see biomarker-directed therapy table, BL-G 5 of 8) • Cisplatin/Gemcitabine[4] • DDMVAC with growth factor support[2,11] • Carboplatin/Gemcitabine (category 2B)	Other recommended • Gemcitabine[20] • Paclitaxel[21] or Docetaxel[22]	Useful in certain circumstances • Cisplatin/Gemcitabine + Nivolumab (category 2B)
Previous chemotherapy (no previous immunotherapy or enfortumab vedotin-ejfv)[e]		
Preferred • Enfortumab vedotin-ejfv + Pembrolizumab[14]	Other recommended • Pembrolizumab (category 1 post-platinum)[23] • Biomarker-directed therapy (see biomarker-directed therapy table, BL-G 5 of 8) • Enfortumab vedotin-ejfv[24] • Avelumab[25,26] (category 2B) • Nivolumab[27] (category 2B)	Useful in certain circumstances • Gemcitabine[20] • Paclitaxel[21] or Docetaxel[22] • Cisplatin/Gemcitabine[4] (category 2B) • DDMVAC with growth factor support[2,11] (category 2B) • Doxorubicin/Gemcitabine/Ifosfamide[28] (category 2B) • Gemcitabine/Paclitaxel[29] (category 2B)
Previous immunotherapy (no previous chemotherapy or enfortumab vedotin-ejfv)		
Preferred • Biomarker-directed therapy (see biomarker-directed therapy table, BL-G 5 of 8) • Carboplatin/Gemcitabine • Cisplatin/Gemcitabine[4] • DDMVAC with growth factor support[2,11] • Enfortumab vedotin-ejfv[24] • Enfortumab vedotin-ejfv + Pembrolizumab	Other recommended • Gemcitabine[20] • Paclitaxel[21] or Docetaxel[22]	Useful in certain circumstances • Cisplatin/Gemcitabine + Nivolumab (category 2B) • Doxorubicin/Gemcitabine/Ifosfamide[28] (category 2B) • Gemcitabine/Paclitaxel[29] (category 2B)
Previous chemotherapy and immunotherapy (no previous enfortumab vedotin-ejfv)[f,g]		
Preferred • Enfortumab vedotin-ejfv[30,31] (category 1) • Biomarker-directed therapy (see biomarker-directed therapy table, BL-G 5 of 8)	Other recommended • Cisplatin/Gemcitabine[4] • DDMVAC with growth factor support[2,11] • Enfortumab vedotin-ejfv + Pembrolizumab • Gemcitabine[20] • Paclitaxel[21] or Docetaxel[22] • Doxorubicin/Gemcitabine/Ifosfamide[28] (category 2B) • Gemcitabine/Paclitaxel[29] (category 2B)	Useful in certain circumstances • Sacituzumab govitecan-hziy[32]

- 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]

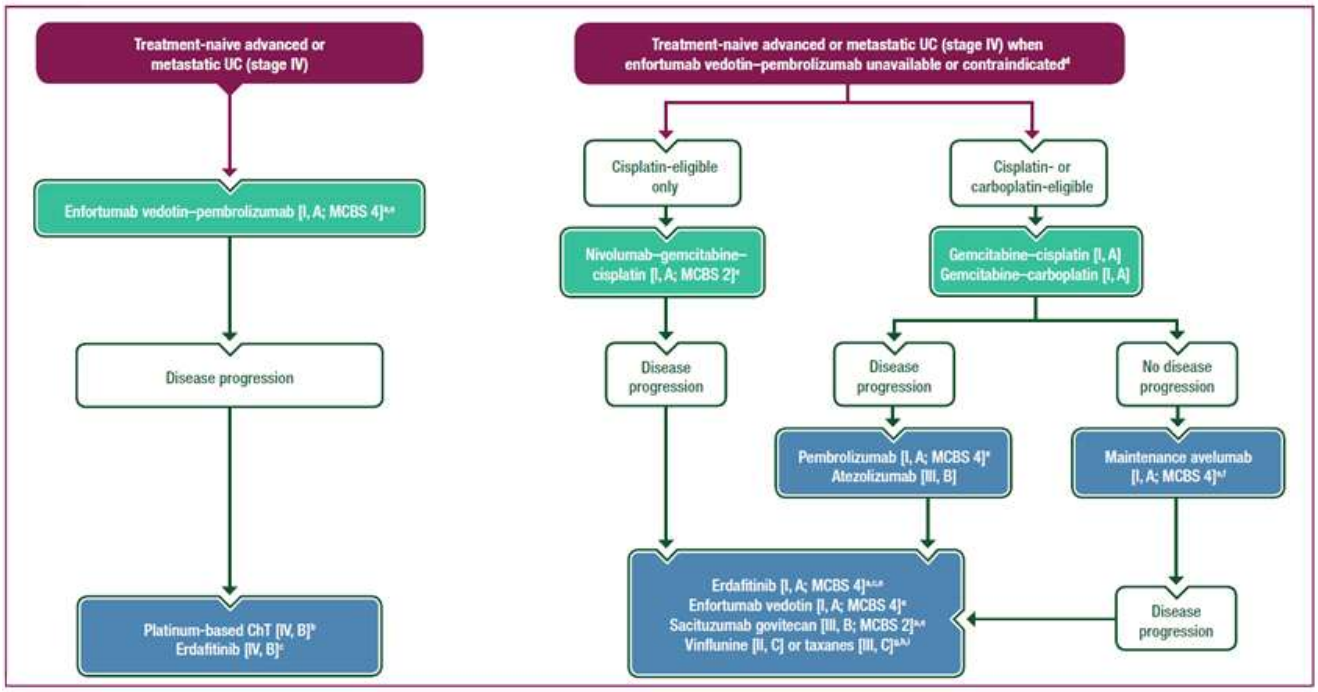
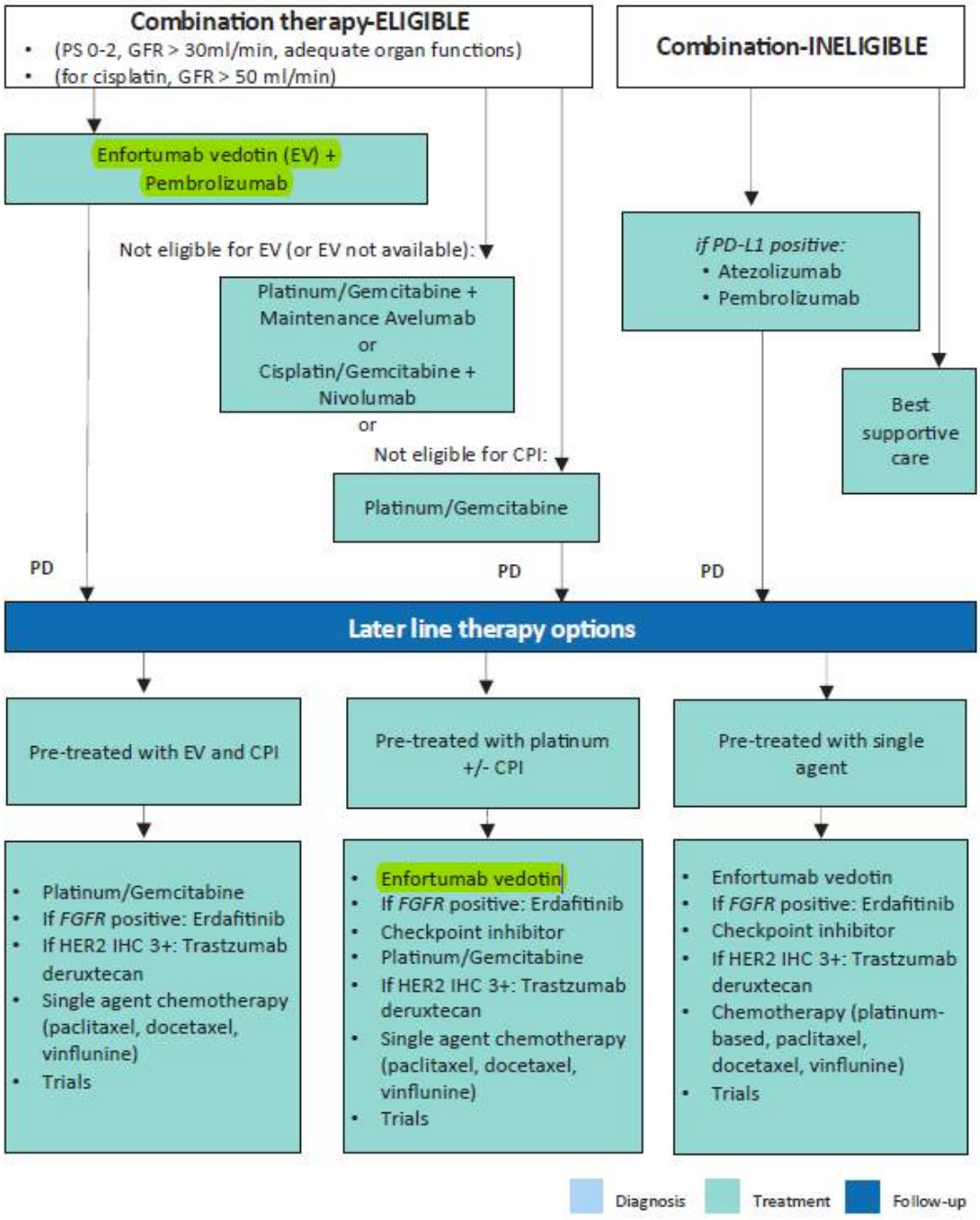


Figure 1. Management of patients with metastatic urothelial carcinoma.

- 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]

Figure 7.2: Flow chart for the management of metastatic urothelial cancer

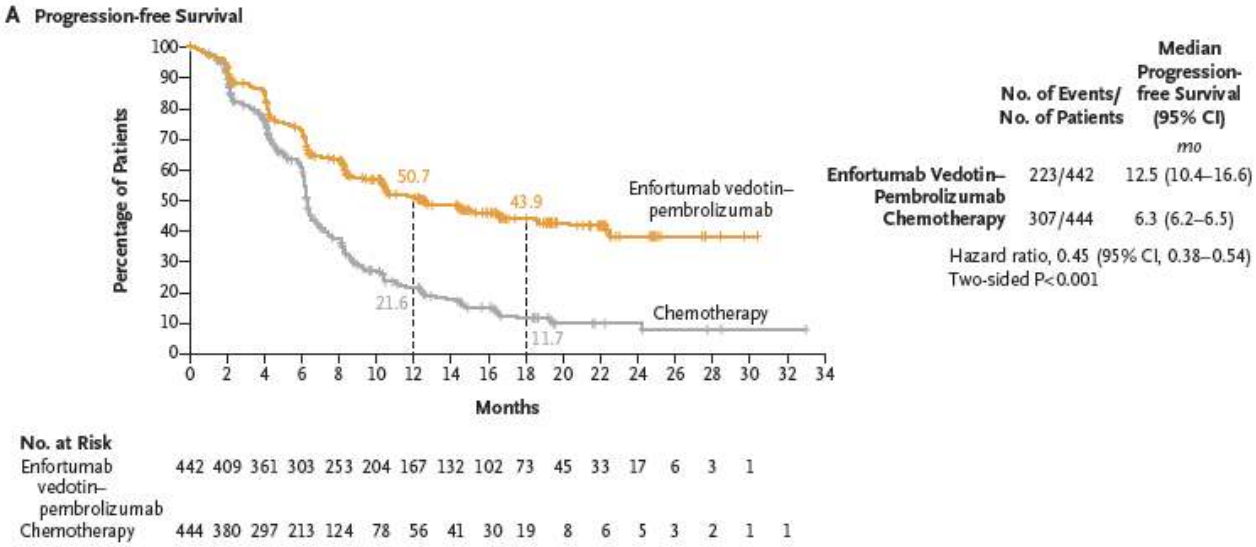


(4) 임상 연구 논문

▢ 신청품 병용요법 3상 임상 1편, 연장 연구 1편, 신청품 단독요법 3상 임상 1편, 연장연구 1편을 검토함.

○ **[EV-302, 신청품 병용요법, 3상]**[19] 18세 이상 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자[20][21]를 대상으로 신청품 병용요법(enfortumab vedotin + pembrolizumab), 대조군(gemcitabine + cisplatin/carboplatin)으로 1:1 무작위 배정[22]하여 신청품 병용요법의 유효성 및 안전성을 평가한 다기관[23], open-label, 무작위 배정, 3상 임상시험 결과, (mF/U: 17.2개월)[24]

- (1차 유효성 평가변수) 무진행 생존기간, 전체 생존기간 모두 신청품 병용요법 투여군에서 대조군 대비 유의하게 연장됨.
  - 무진행 생존기간 중앙값(mPFS)은 신청품 병용군 12.5개월, 대조군 6.3개월로 유의한 차이를 보였음. (HR 0.45, 95%CI 0.38-0.54, p<0.001)



19) Powles TB, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med. 2024 Mar 7;390(10):875-888.

20) 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

21) 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

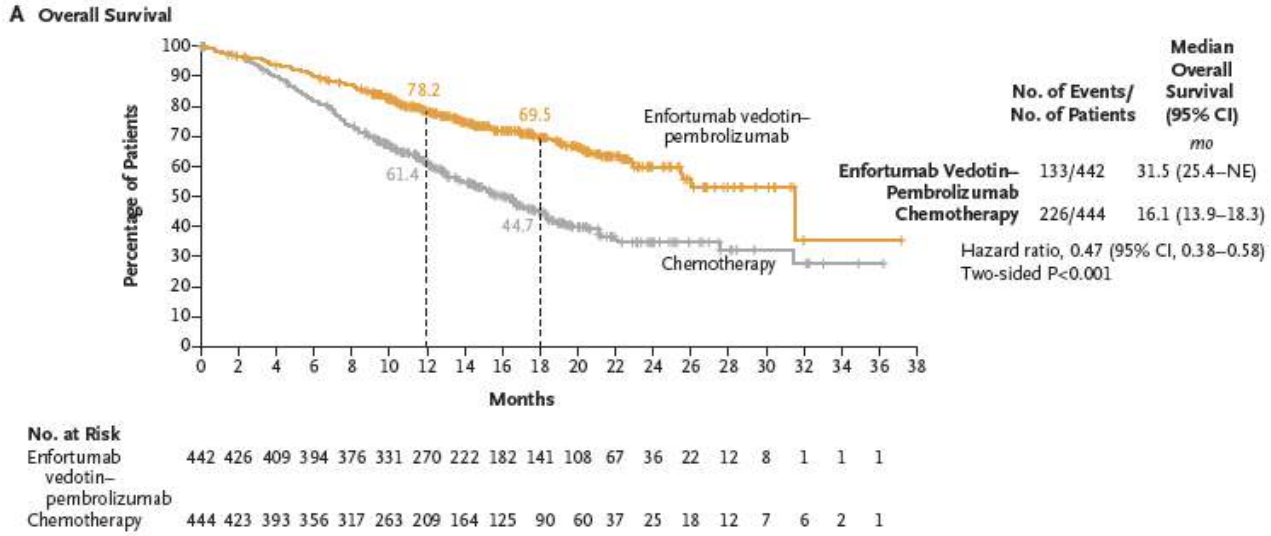
22) 중재방법

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

23) 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)

24) Data cut-off: 2023.8.8.

▪ 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.

Variable	Enfortumab Vedotin–Pembrolizumab (N= 437)	Chemotherapy (N= 441)
Overall response (95% CI) – %	67.7 (63.1–72.1)	44.4 (39.7–49.2)
Median time to response (range) – mo	2.1 (1.3–12.3)	2.1 (1.6–8.3)
Median duration of response (95% CI) – mo	Not reached (20.2–NE)	7.0 (6.2–10.2)

- (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[25](7.7%), 호중구감소증(4.8%)이었고, 대조군에서는 빈혈(31.4%), 호중구감소증(30.0%), 혈소판감소증(19.4%)이었음.

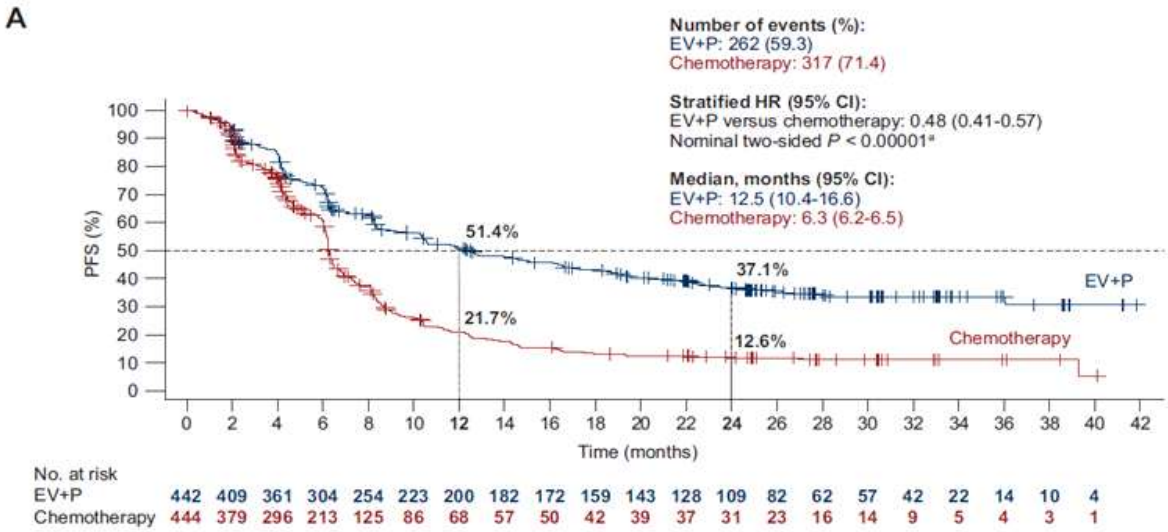
○ **[EV-302 연장연구, 신청품 병용요법, 3상][26]** 3상 임상(EV-302)의 장기 관찰 연구 결과, (median follow-up: 29.1개월)[27]

25) maculopapular rash

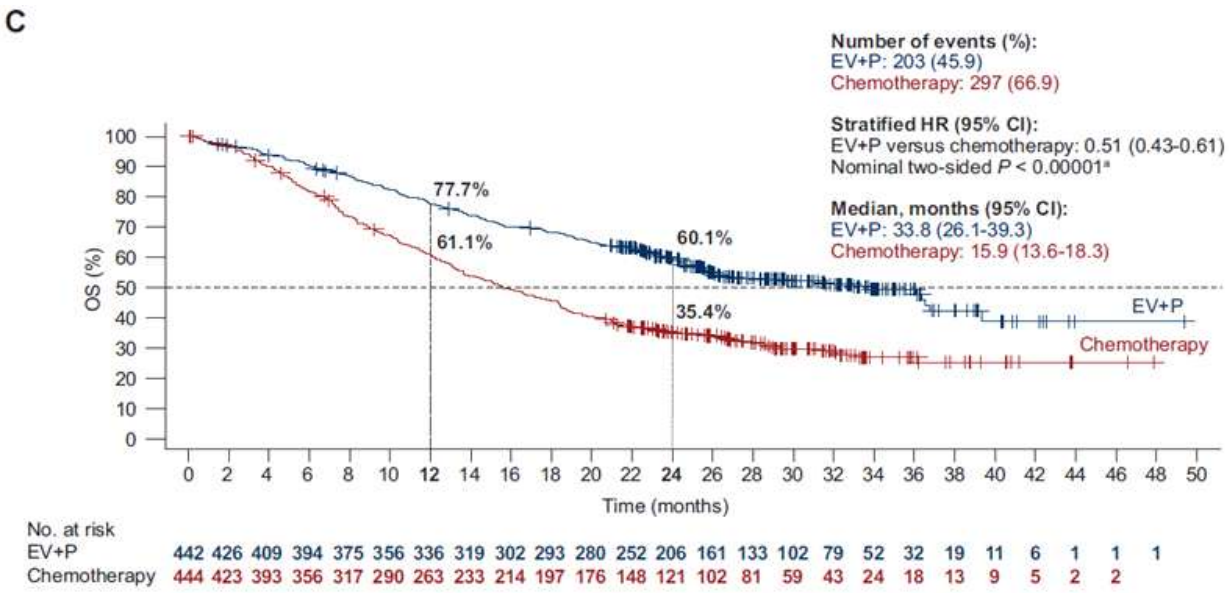
26) Powles TB, et al. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: 2.5-year median follow-up of the phase III EV-302/KEYNOTE-A39 trial. Ann Oncol. 2025 Oct;36(10):1212-1219.

27) data cut-off: 2024.8.8.

- (1차 유효성 평가변수) 무진행 생존기간, 전체 생존기간 모두 신청품 병용요법 투여군에서 대조군 대비 유의하게 연장됨.
  - 무진행 생존기간 중앙값(mPFS)은 신청품 병용군 12.5개월, 대조군 6.3개월로 유의한 차이를 보였음. (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.

Variable	Enfortumab Vedotin-Pembrolizumab (N= 437)	Chemotherapy (N= 441)
Overall response (95% CI) - %	67.5 (62.9-71.9)	44.2 (39.5-49.0)
Median duration of response (95% CI) - mo	23.3 (17.8-NE)	7.0 (6.2-9.0)

- (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)[28]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]**[29] 이전에 백금기반 항암요법 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제 치료를 받은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자[30][31]를 대상으로 신청품 단독요법과 항암요법 투여군(docetaxel, paclitaxel, vinflunine)[32]으로 1:1 무작위 배정하여 신청품 단독요법의 유효성 및 안전성을 평가한 다기관[33], open-label, 무작위 배정, 3상 임상시험 결과, (median follow-up: 11.1개월)[34]

28) Treatment-related Adverse events of special interest; 특별 관심 대상 치료관련 이상사례

29) Powles T, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1125-1135.

30) 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)

31) 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

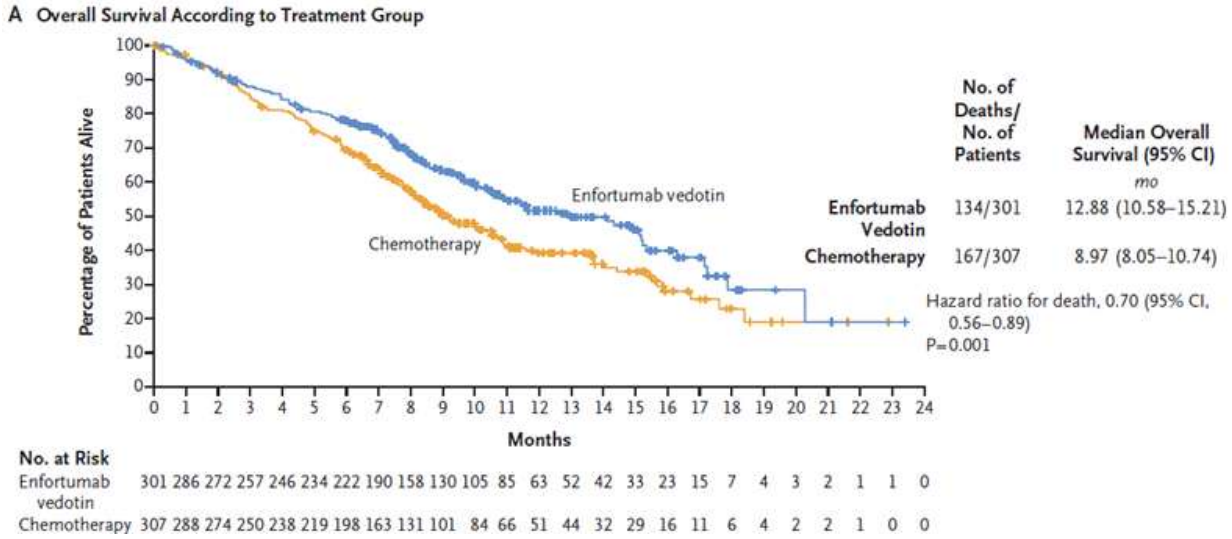
32) 중재 방법

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

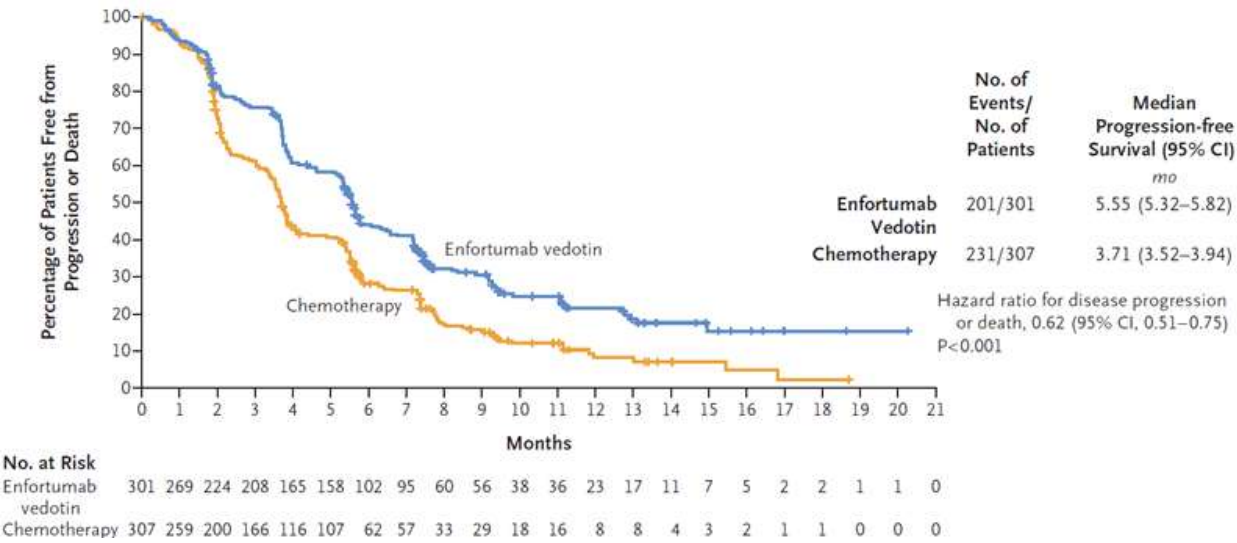
33) 19개국(미국, 캐나다, 아르헨티나, 호주, 영국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 오스트리아, 덴마크, 포르투갈, 네덜란드, 벨기에, 스위스, 스페인, 러시아, 대만, 일본, 한국), 191개 기관

34) data cut-off: 2020.7.15.

- (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 있었음. (HR 0.62, 95%CI 0.51-0.75, p<0.001)



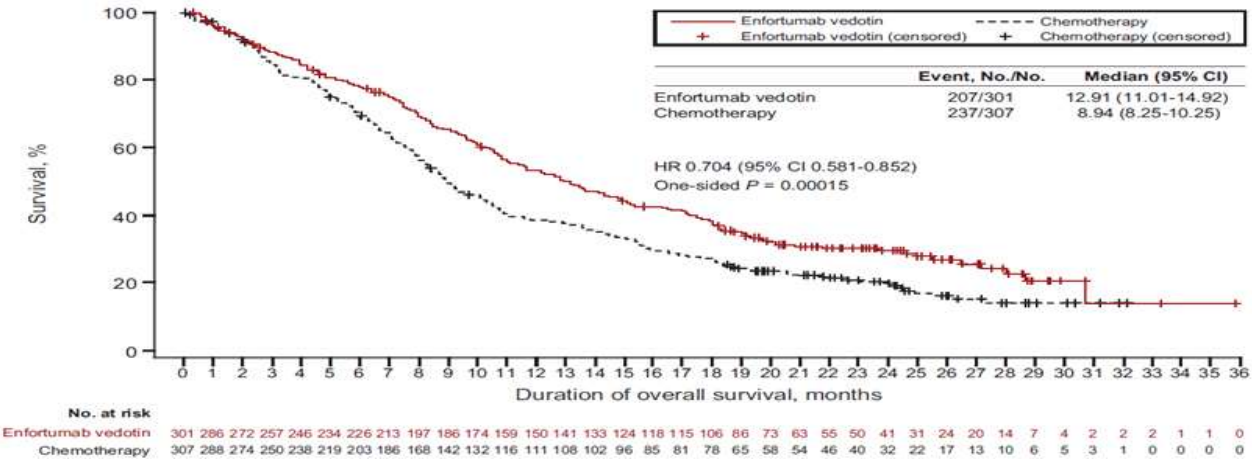
  - 전체 반응률(confirmed overall response)은 신청품군 40.6% (95%CI, 34.9-46.5), 대조군 17.9%(95%CI, 13.7-22.8)로 신청품군에서 유의하게 높았음. (P<0.001)

- (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.

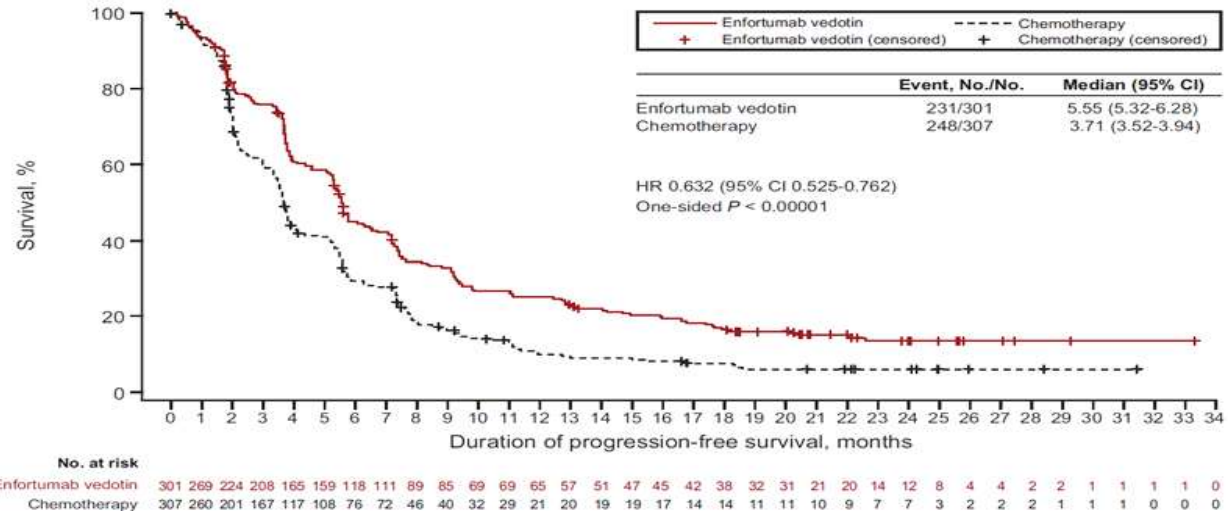
- 가장 빈번한 치료 관련 이상반응은 발진(신청품군 43.9% vs. 대조군 9.6%), 말초신경병증(46.3% vs. 30.6%) 이었음.
- 용량 감량, 치료 중단, 치료 철회 비율은 신청품군에서 32.4%, 51.0%, 13.5%이었고, 대조군은 27.5%, 18.9%, 11.3%이었음.
- 치료 관련 사망은 신청품군에서 2.4%(7명/296명), 대조군에서 1.0%(3명/291명) 발생함.

○ **[EV-301 연장연구, 신청품 단독요법, 3상]**[35] 3상 임상(EV-301)의 장기 관찰 연구 결과, (median follow-up: 23.75개월)[36]

- (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 있었음. (HR 0.632, 95%CI 0.525-0.762, p<0.00001)



35) 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.

36) data cut-off: 2021.7.30.

- 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)[37] 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)[38]로는 피부반응(신청품군 47.3%, 대조군 15.8%), 말초신경병증(신청품군 48.0%, 대조군 31.6%), 고혈당증(신청품군 6.8%, 대조군 0.3%)이 보고되었음.

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

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

(5) 학회 의견

○ 관련 학회[39][40]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 이루어지는 선택이 환자의 생존과 삶의 질을 결정하는 주요한 요소가 됨. 따라서 우수한 치료 효과를 입증한 신청품 병용요법을 초기 1차 치료 단계에서 사용하는 것이 환자에게 더 중요하고 시급하다고 할 수 있음.
- 신청품 1차 병용요법은 백금기반에 반응을 보인 특정 환자에 제한적으로 적용 가능한 순차치료 대비 임상적 결과 개선이 기대되며, 약 절반의 환자가 치료를 거치면서 상태가 악화되어 후속 치료를 받지 못하는 상황을 고려하여 초기 치료의 신속한 급여가 필요함.
- 신청품이 급여가 인정된다면, 일부 특수한 경우를 제외하고는 1차 치료 단계에서 거의 신청품 병용요법을 사용할 것이기 때문에 백금 기반 화학요법을 쓴 환자들이 후속 치료에서 신청품을 단독요법으로 사용하는 비율은 현저히 감소할 것으로 예상됨.
- 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[41].

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

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

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

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 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.

(7) 급여기준 검토결과

○ 2025년 제180차 암질환심의위원회 (2025.10.29.)

❶ 1차 병용요법(enfortumab vedotin + pembrolizumab)

14. 요로상피암(Urothelial Cancer)

4. 고식적요법(palliative)

가. 투여단계: 1차

연번	항암요법	투여대상
1	Enfortumab vedotin + Pembrolizumab[주1)]	국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 ※ 선행화학요법 또는 수술후보조요법 치료 종료 후 12개월 이후 재발한 경우 포함 ※ 이전 PD-1 inhibitor, PD-L1 inhibitor 치료를 받지 않은 경우에 한함

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

▢ A8 국가 중 6개국(미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 일본) 약가집에 수재되어 있음

▢ 제외국 평가 결과

❶ 1차 병용요법(enfortumab vedotin + pembrolizumab)

○ NICE (2025.9.11.) : 권고(commercial arrangement)

- 백금기반 화학요법이 적합할 때, 치료받지 않은 절제 불가능 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 치료옵션으로 신청품 병용요법(enfortumab vedotin + pembrolizumab)을 권고함.
  - 해당 환자군에서 일반적인 치료법(usual treatment)은 백금기반 화학요법(gemcitabine + cisplatin 또는 carboplatin)으로, 질병이 악화되지 않은 경우 avelumab 유지요법을 시행함.
  - 임상 근거는 신청품 병용요법이 일반적인 치료법(usual treatment) 대비 질병 진행까지의 기간과 생존 기간을 연장하였음을 보여줌.
  - 비용효과성 근거의 불확실성에도 불구하고, 환자 상태의 중증도, 생존 기간 및 삶의 질에 대한 영향, 비용효과성 추정치가 NICE가 NHS 자원 사용을 수용할 수 있는 범위에 있다고 예상되는 점을 고려하여 신청품 병용요법은 사용될 수 있다고 판단함.

○ PBAC(2025.3.)[42] : 권고(Risk sharing arrangement)

- 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 1차 치료제로 신청품 병용요법(enfortumab + pembrolizumab)을 권고함.
  - PBAC은 신청품 병용요법이 백금기반 항암화학요법 대비 유의하게 효과의 개선이 있는 것을 고려함.
  - Gemcitabine + platinum을 비교대안으로 한 경제성평가 결과, 비용효과비(ICER)는 $55,000 ~ $75,000/QALY 이고, 1차와 2차 이상 치료에 사용되는 지출을 고려한 위험분담계약(RSA)을 적용하면 비용효과성은 수용가능하다고 판단하였음.

42) Public Summary Document- November 2024 PBAC meeting

○ CDA(2024.12.) : 조건부 권고(약가 인하 필요)

- 다음 조건을 만족하는 이전에 전신 치료를 받지 않은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자의 치료에 신청품 병용요법(enfortumab + pembrolizumab)을 권고함.
  - (시작 조건) 수행 상태(performance status)가 좋고, 전신 항암화학요법 치료를 받은 적이 없고, 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자[43)]
  - (중지 조건) 질병이 진행되거나, 수용 불가능한 독성이 발생한 경우
  - (처방 조건) 불치의 요로상피암 경험이 있는 종양내과 전문의가 치료를 시작해야 하며, 해당 병용요법의 알려진 합병증을 고려할 때 혈관 외 유출(extravasation) 위험에 대한 경험이 있는 암센터 환경에서 처방되어야 하며, 다른 항암제와 병용은 하지 말아야 함.
- (권고 사유) 신청품 병용요법(enfortumab vedotin + pembrolizumab)은 EV-302 연구를 통해 gemcitabine + platinum요법 대비 임상적으로 의미있는 유익을 보여주었고, safety profile도 각 약제에서 보고된 것과 일관되는 점을 고려함. 건강 관련 삶의 질(HRQoL) 결과는 미성숙하여 결론을 내기에는 불충분하다고 판단하였음. 근거를 종합적으로 고려하여 신청품 병용요법은 생존 기간과 무진행 생존 기간을 연장하는 등 미충족 수요를 일정 부분 충족하고 부작용은 관리 가능한 효과적인 치료 옵션이라고 판단하였음.
- enfortumab vedotin은 제약사 신청가, 병용약제는 대중에게 공개된 약가를 적용한 백금기반 항암요법과 비교한 신청품 병용요법의 ICER은 $ 290,563/QALY임. 비용효과적으로 여겨지는 $ 50,000/QALY에 도달하기 위해서는 가격 인하가 필요함.

○ SMC: 평가중[44)]

43) 추가로 다음의 환자에 적합함. (선행화학요법 완료 후 12개월 이후 재발한 경우, 수술후보조요법 완료 후 12개월 이후 재발한 경우, nivolumab 수술후보조요법 완료 후 6개월 이후 재발한 경우)

44) Publication due date: 2026.5.11.

❷ 2차 이상 단독 요법(enfortumab vedotin)

○ PBAC(2022.11.) : **권고**(Special Revenue Arrangement, SRA)

- 이전에 백금기반 항암요법 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 투여 받는 중 또는 이후 질병이 진행한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 치료에 신청품을 권고함.
  - PBAC은 신청품 단독요법이 항암화학요법(docetaxel, paclitaxel) 대비 유의하게 효과의 개선이 있는 것을 고려함.
  - 신청품의 비용효과성은 제약사가 제안한 SRA[45]를 고려 시 수용가능하다고 판단하였음.

○ CDA(2022.1.) : **조건부 권고(약가 인하 필요)**

- 다음 조건을 만족하는 이전에 백금기반 항암요법 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 투여받은, 절제 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 치료에 신청품을 권고함.
  - (시작 조건) 수행 상태(performance status)가 좋은 환자에게 치료를 시작함. 2등급 이상의 감각 또는 운동 신경병증이 있거나, 이전 치료와 관련된 임상적으로 유의한 독성이 진행 중인 경우, 활동성 중추신경계 전이, 조절되지 않는 당뇨, 활동성 각막염 또는 각막 궤양이 있는 경우 투여를 시작하지 않음.
  - (중지 조건) 질병이 진행되거나, 수용 불가능한 독성이 발생한 경우
  - (처방 조건) 요로상피암 치료 경험이 있는 임상의에 의해 처방되어야 하며, 혈관 외 유출(extravasation) 위험에 대한 경험 및 약물 상호작용을 모니터링 할 수 있는 센터 환경에서 처방되어야 하며, 다른 항암제와 병용은 하지 말아야 함.
- taxane과 비교한 신청품의 ICER은 $506,439/QALY임. 비용효과적으로 여겨지는 $50,000/QALY에 도달하기 위해서는 93% 약가 인하가 필요함.

○ NICE, SMC: **평가 결과 없음.**[46]

45) A SRA to cap PBS/RPBS subsidised enfortumab vedotin treatment at cycles with a % rebate for use exceeding the caps.

46) 제약사 자료 제출 안됨.