

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

pertuzumab 420mg

(퍼제타주(퍼투주맙), (주)한국로슈)

제형, 성분·함량 :

- 1 mL 중 pertuzumab 30mg, (14mL/병 중 pertuzumab 420mg)

효능 효과 :

- 전이성 유방암

전이성 질환에 대해 항-HER2 치료 또는 화학요법 치료를 받은 적이 없는 HER2 양성 환자로서 전이성 또는 절제 불가능한 국소 재발성 유방암 환자에게 도세탁셀 및 허셉틴과 병용투여

- 유방암의 수술 전 보조요법(neoadjuvant)

국소진행성, 염증성 또는 초기 단계(지름 2cm 초과)인 HER2 양성 유방암 환자의 수술 전 보조요법으로서 플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드(FEC) 또는 카보플라틴을 포함하는 치료 요법의 일환으로 이 약과 허셉틴 및 도세탁셀을 병용투여

약제급여평가위원회 심의일

2015년 제14차 약제급여평가위원회 : 2015년 12월 3일

- 암질환심의위원회 심의일 : 2014년 1월 15일¹⁾, 2015년 4월 15일

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

가. 평가 결과

□ 비급여

- 신청품은 ‘전이성 질환에 대해 항-HER2 치료 또는 화학요법 치료를 받은 적이 없는 HER2 양성 환자로서 전이성 또는 절제 불가능한 국소 재발성 유방암 환자에게 도세탁셀 및 허셉틴과 병용투여’, ‘국소진행성, 염증성 또는 초기 단계(지름 2cm 초과)인 HER2 양성 유방암 환자의 수술 전 보조요법으로서 플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드(FEC) 또는 카보플라틴을 포함하는 치료 요법의 일환으로 이 약과 허셉틴 및 도세탁셀을 병용투여’에 허가 받은 약제로, 전이성 유방암에서는 대체약제 (trastuzumab+docetaxel) 대비 PFS, OS 등 임상 효과가 유의하게 개선되었으나, 경제성평가 결과 비용효과성이 불분명함. 또한 유방암의 수술 전 보조요법에서도 대체약제 대비 pCR 등 임상 효과가 개선되었으나, 대체약제 대비 고가로 비용효과성이 불분명하여 비급여함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 ‘전이성 질환에 대해 항-HER2 치료 또는 화학요법 치료를 받은 적이 없는 HER2 양성 환자로서 전이성 또는 절제 불가능한 국소 재발성 유방암 환자에게 도세탁셀 및 허셉틴과 병용투여’, ‘국소진행성, 염증성 또는 초기 단계(지름 2cm 초과)인 HER2 양성 유방암 환자의 수술 전 보조요법으로서 플루오로우라실, 에피루비신과 싸이클로포스파마이드(FEC) 또는 카보플라틴을 포함하는 치료 요법의 일환으로 이 약과 허셉틴 및 도세탁셀을 병용투여’에 허가 받은 약제로, 동일 적응증에 허가받은 약제가 등재되어 있고, trastuzumab+docetaxel 요법 등이 항암화학요법으로 공고²⁾되어 있어 대체가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 HER2³⁾의 dimerization domain(subdomain II)을 표적으로 하는 recombinant humanised monoclonal antibody로, HER2와 HER family members(EGFR, HER3, HER4 포함)의 heterodimerization을 차단하는(HER2 Dimerization Inhibitor; HDI) 기전

의 주사제임.4)

- 신청품은 교과서 5)6)7)8) 및 임상진료지침9)10)11)에서 HER-2 positive 재발·전이성유방암 환자에서 trastuzumab + docetaxel (or paclitaxel)과의 병용요법¹²⁾으로써 first-line agent로 추천되고, HER-2 positive 유방암환자의 수술 전 보조요법에 사용하도록 추천됨.
- 신청품의 임상문헌으로 전이성 유방암 관련, data cut off 시점이 다른 trastuzumab+docetaxel 대조 3상 임상시험 3편(CLEOPATRA)¹³⁾과, 수술전 보조요법 관련 2상 임상시험 2편(TRYPHAENA, NeoSphere)이 검색됨.
 - **[전이성 유방암]** 이전에 mBC 치료받은 적이 없는 HER2양성인 유방암 환자(n=808)를 대상, 무작위배정, double blind, multi-center, trastuzumab+docetaxel 대조 3상 임상 시험¹⁴⁾을 수행한 결과, 1차 유효성 평가지표인 PFS(progression-free survival)는 independent review에서 신청품 포함 요법군(pertuzumab+trastuzumab+docetaxel)은 18.7개월로 대조군 12.4개월 대비 연장되었고(HR 0.68; 95% CI 0.58-0.8)¹⁵⁾, 2차 유효성평가지표인 OS는 independent review에서 신청품 투여군은 56.5개월로 대조군 40.8개월 대비 유의하게 연장되었음. (HR 0.68; 95% CI 0.56-0.84; p<0.001)
 - 대부분의 이상반응은 도세탁셀 투여동안에 grade 1,2로, 중단 시 감소함. left ventricular dysfunction rate¹⁶⁾ 및 LVEF¹⁷⁾ 감소¹⁸⁾율은 신청품 투여군에서 낮게 나타남. (각각 6.6%(27/408) vs. 8.6%(34/396)), 6.1%(24/394) vs. 7.4%(28/378))
 - **[수술전 보조요법]** 국소진행성, 염증성 또는 초기 단계(지름 2cm 초과)인 HER2 양성 유방암 환자¹⁹⁾ 대상, 다기관, 공개, 무작위배정, phase II 임상시험결과²⁰⁾, 1차 유효성 평가 지표인 LVSD²¹⁾의 발생률, LVEF의 감소²²⁾에서, neoadjuvant 치료기간의 3등급 이상의 LVSD 발생률은 B군에서만 2.7%, LVEF 감소는 군 별로 5.6%, 5.3%, 3.9% 이었고, 2차 유효성 평가지표인 pCR(pathological Complete Response)은 군 별로 61.6%, 57.3%, 66.2% 이었으며, objective response(CR, PR)는 각각 91.8%, 94.7%, 89.6% 였음. 또한 국소진행성, 염증성 또는 초기 단계(지름 2cm 초과)인 HER2 양성 유방암 환자²³⁾ 대상, 다기관, 공개, 무작위배정, phase II 임상시험결과²⁴⁾, 1차 유효성 평가 지표인 pCR(pathological Complete Response)은 pertuzumab+trastuzumab+docetaxel 군에서 45.8%로, trastuzumab+docetaxel 군의 29% 대비 유의한 차이를 보임.
- 관련학회에서는, 전이성유방암에서 신청품은 표준요법이며, 기존 taxane + trastuzumab에 비해 부작용에서는 차이가 없으면서도²⁵⁾ PFS, OS는 각각 6개월,16개월 차이로 임상적 유용성 개선이 입증되었고,²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾ 수술전 보조요법에서 신청품은 HER2 양성 초기 유방암 환자의 병리학적 완전 반응률을 높여 종양 사이즈를 줄여 수술을 쉽게 할 수 있도록 하며, 이후의

생명 연장도 기대할 수 있게 하는 임상적 유용성이 우수한 약물이라는 의견을 제시함.³⁰⁾³¹⁾³²⁾

○ 비용 효과성

- 교과서 및 가이드라인, 급여기준, 학회의견 등을 고려하여 전이성유방암에서는 ‘trastuzumab+docetaxel’, ‘trastuzumab+paclitaxel’, 유방암의 수술 전 보조요법에서는 ‘[doxorubicin + paclitaxel → paclitaxel → cyclophosphamide + methotrexate + fluorouracil] + trastuzumab’, ‘doxorubicin + cyclophosphamide → trastuzumab + paclitaxel’, ‘doxorubicin + cyclophosphamide → trastuzumab + docetaxel’을 대체약제로 선정함.
- 전이성 유방암에서 1주기(3주) 투약비용은 신청품 포함요법은 [redacted] 원으로, 대체약제(요법) [redacted] 원보다 고가임.
 - ‘전이성 질환에 대해 항-HER2 치료 또는 화학요법 치료를 받은 적이 없는 HER2 양성 환자로서 전이성 또는 절제 불가능한 국소 재발성 유방암 환자’ 대상으로 신청품 포함요법(pertuzumab+trastuzumab+docoetaxel)과 (trastuzumab+docetaxel)요법을 비교한 비용-효용 분석에서, 기본분석 ICER는 [redacted] 임.
- 유방암의 수술 전 보조요법에서 투여주기 수를 반영한 당 소요비용은 신청품 포함요법은 [redacted] 원으로, 대체약제(요법) 소요비용인 [redacted] 원보다 고가임.

○ 재정 영향³³⁾

- 해당 적응증의 대상 환자수는 전이성 유방암에 약 [redacted] 명³⁴⁾, 수술전 보조요법에 약 [redacted] 명³⁵⁾이고, 제약사 제출 예상사용량³⁶⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³⁷⁾은 전이성 유방암에서 1차년도에 약 [redacted] 원, 3차년도에 약 [redacted] 원이 되고, 수술전 보조요법에서 1차년도에 약 [redacted] 원, 3차년도에 [redacted] 원이 되며, 전이성 유방암에서 신청품은 대체가능요법인 trastuzumab+docetaxel 또는 trastuzumab+paclitaxel과 병용 투여하는 요법으로 대체가능요법의 대체로 재정소요금액은 연도별 절대재정소요금액만큼 증가될 것으로 예상되고, 수술 전 보조요법에서 약 [redacted] 원으로 증가될 것으로 예상됨.³⁸⁾
 - 다만, 신청품의 대상 환자 수 및 투여 기간, 투여량, 예상 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본에 등재되어있음.

Reference

- 1) 신청품은 재결정신청된 품목으로 ██████████ 결정신청 당시 (전이성 유방암 적응증 관련) 암질환심의 위원회 검토 결과임.
- 2) 암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항. 개정 2015.10.28. 공고 제 2015-255호(2015.11.1. 시행)
- 3) human epidermal growth factor receptor 2 protein
- 4) FDA(full prescribing information), EMA(summary of product characteristics): Mechanism of action
- 5) Harrison's Principles and Internal Medicine, 19th ed. (2015) Chapter 108: Breast cancer
- 6) Cancer, principles and practice of oncology, 10th ed. (2015) Chapter 79: Malignant Tumors of the Breast
- 7) Perry's The Chemotherapy Source Book, 5th ed. (2015) Chapter 32: Breast Cancer
- 8) Abeloff: Abeloff's Clinical Oncology, 4th ed. (2014) Chapter 91: Cancer of the Breast
- 9) ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2), Annals of Oncology 2014
- 10) NCCN Clinical practice guidelines in oncology, Breast Cancers v1. 2016
- 11) Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2015
- 12) NCCN guideline(v1. 2016)에서는 pertuzumab+trastuzumab+docetaxel요법이 category1으로 권고됨.
- 13) data cut off 시점 상이에 따른 임상문헌은 아래와 같으며, 신청품 포함군에서 OS median값에 도달한 최근 자료인 2014년 2월 cut off (NEJM 2015.) 문헌을 요약함.
 - ① 2011년 5월 data cut off: Jose Baselga, et al., Pertuzumab plus Trastuzumab and Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. The New England Journal of Medicine 2012;366(2):109-19.
 - ② 2012년 5월 data cut off: Sandra M. et al., Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. The Lancet Oncology 2013;14(6):461-71.
 - ③ 2014년 2월 data cut off: Sandra M. et al., Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. New England Journal of Medicine 2015; 372: 724-34.

임상 문헌	치료군, 대조군		무진행 생존기간 (PFS, median months)	HR	전체 생존기간 (OS, median months)	HR
	Regimen	N				
CLEOPATRA(2014년 2월 data cutoff)	Trastuzumab+ Docetaxel	406	12.4개월	0.68 (95% CI 0.58-0.80)	40.8개월	0.68 (95% CI 0.56-0.84 p<0.001)
	Trastuzumab+ Docetaxel+ Pertuzumab	402	18.7개월		56.5개월	
CLEOPATRA(2012년 5월 data cutoff)	Trastuzumab+ Docetaxel	406	12.4개월	0.69 (95% CI 0.58-0.81)	37.6개월	0.66 (95% CI 0.52-0.84; p=0.0008)
	Trastuzumab+ Docetaxel+ Pertuzumab	402	18.7개월		Not reached	
CLEOPATRA(2011년 5월 data cutoff)	Trastuzumab+ Docetaxel	406	12.4개월	0.62 (95% CI 0.51-0.75; p<0.001)	Not reached	0.64 (95% CI 0.47-0.88; p=0.005)
	Trastuzumab+ Docetaxel+ Pertuzumab	402	18.5개월		Not reached	

- 14) Sandra M. et al., Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. The New England Journal of Medicine. 2015; 372: 724-34.
- 15) 2011년 5월 data cut off 시점에서 12.4개월 대비 18.5개월로 유의한 차이를 보임. (HR 0.62; 95% CI 0.51-0.75; p<0.001): Jose Baselga, et al., Pertuzumab plus Trastuzumab and Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. The New England Journal of Medicine 2012;366(2):109-19.
- 16) The rate of left ventricular dysfunction, as defined by the National Cancer Institute Common

Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0, and the New York Heart Association

- 17) LVEF (left ventricular ejection fraction)
- 18) 10% or more from baseline to an absolute value of less than 50%
- 19) A군, B군, C군으로 1:1:1 무작위 배정

A군	B군	C군
FEC+H+P x 3 → T+H+P x 3	FEC x 3 → T+H+P x 3	TCH+P x 6
73명	75명	77명

FEC: 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide; H: trastuzumab; P: pertuzumab; T: docetaxel; TCH: docetaxel, carboplatin, trastuzumab

20) Schneeweiss A. et al., Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA), Annals of Oncology 2013, 24: 2278-84.

- 21) left ventricular systolic dysfunction
- 22) LVEF (left ventricular ejection fraction) of $\geq 10\%$ points from baseline to $< 50\%$ over the course of neoadjuvant treatment
- 23) A군, B군, C군, D군으로 1:1:1:1 무작위 배정

A군	B군	C군	D군
Trastuzumab(H)+Docetaxel(T) 4주기	Pertuzumab(P)+Trastuzumab +Docetaxel 4주기	Pertuzumab+Trastuzumab 4주기	Pertuzumab+Docetaxel 4주기
107명	107명	107명	96명

24) Gianni L. et al., Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, infl ammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 25 - 32.

25) 안전성 프로파일(심장관련 이상반응; LVSD 발생률 또는 LVEF 감소율)면에서 기존치료제에 pertuzumab추가로 인한 이상반응 증가는 보이지 않음.

- 26) 한국유방암학회()
- 27) 대한암학회()
- 28) 대한항암요법연구회()
- 29) 한국임상암학회()
- 30) 한국임상암학회()
- 31) 한국유방암학회()
- 32) 대한암학회()
- 33) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 34) 대한암학회(), 대한항암요법연구회(), 한국유방암학회(), 한국임상암학회()
- 35) 한국유방암학회 ()
- 36) 제약사 제출 예상 사용량
 - 전이성유방암 (1차년도: 병, 2차년도: 병, 3차년도: 병)
 - 수술 전 보조요법 (1차년도: 병, 2차년도: 병, 3차년도: 병)
- 37) 절대재정소요금액 = 제약사 제시 예상사용량 × 신청약가(원/병)
- 38) (수술 전 보조요법) 재정 증감액=(신청품 포함 요법 치료기간 당 투약비용^a-대체약제 치료기간 당

투약 비용^{b)} × 환자수^{c)}

: a) [redacted] 원 b) [redacted] 원

c) 제약사 제출 예상 사용량 시, 추정된 점유율 토대의 2015년 예상 투여 환자수인 [redacted]명([redacted])을 적용함.

☞ 재정 증감액은 (a-b)의 최소-최대값에 c를 곱한 후 최종 최소-최대값으로 산출함.

※ [redacted]