

## 약제 요양급여의 적정성 평가 결과

trastuzumab deruxtecan 100mg

(엔허투주100mg(트라스투주맙데룩스테칸), 한국다이이씨산교(주))

**제형, 성분·함량 :**

- 바이알 1병 중 trastuzumab deruxtecan 100mg

**효능 효과 :**

1. 이전에 한 가지 이상의 항 HER2 기반의 요법을 투여 받은 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성 유방암 환자의 치료
2. 이전에 항 HER2 치료를 포함하여 두 개 이상의 요법을 투여 받은 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암종의 치료

**약제 급여 평가 위원회 심의**

**2024년 제1차 약제급여평가위원회: 2024년 1월 11일(재논의)**

**2024년 제2차 약제급여평가위원회: 2024년 2월 1일**

- 암질환심의위원회 심의일: 2023년 3월 22일, 2023년 5월 3일, 2023년 6월 14일

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

## 가. 평가 결과

- 급여의 적정성이 있음
- 신청품은 “① 이전에 한 가지 이상의 항 HER2 기반의 요법을 투여 받은 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성 유방암 환자의 치료” 및 “② 이전에 항 HER2 치료를 포함하여 두 개 이상의 요법을 투여 받은 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암종의 치료”에 허가받은 약제로,
  - 주적응증인 유방암에서 대체약제 대비 무진행 생존기간 등에서 임상적 유용성 개선이 인정되나 소요비용이 고가이며, [REDACTED] 임.
  - 다만, 대체 약제 대비 [REDACTED] 하여 급여의 적정성이 있는 것으로 심의함.
  - 부적응증인 위암에서 대체약제 대비 객관적 반응률 등에서 임상적 유용성 개선이 인정되나 소요비용이 고가임.
  - 신청품은 항암제로, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되며, 3상 조건부 없이 2상 임상으로 식품의약품안전처의 허가를 받은 경우이며, 외국 7개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여된 약제로 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당하며, 급여의 적정성이 있음
  - 아울러, 신청품의 제외국 허가사항, 장기 투여로 인한 누적 재정영향이 큰 점 등을 고려한 면밀한 협상이 필요함

## 나. 평가 내용

- 진료상 필수 여부
  - [유방암] 신청품은 “이전에 한 가지 이상의 항 HER2 기반의 요법을 투여 받은 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성 유방암 환자의 치료”에 허가 받은 약제로, 현재 HER2 양성 전이성 유방암에 허가받은 trastuzumab emtansine 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.
  - [위암] 신청품은 “이전에 항 HER2 치료를 포함하여 두 개 이상의 요법을 투여 받은 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암종의 치료”에 허가 받은 약제로, 현재 위암에 허가받은 paclitaxel, irinotecan, docetaxel 등이 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.
- 임상적 유용성

## ① 유방암

- 신청품은 교과서<sup>1)2)</sup>에서 다른 항 HER2 요법에 실패한 재발성의 HER2 양성 유방암에 질병 진행을 늦추고 생존기간을 늘리며, 높은 반응률을 보인 약제로 언급되며, 임상진료지침<sup>3)4)5)</sup>에서 전이성 HER2 양성 유방암의 2차 치료제로서 높은 수준으로 권고됨.
  - NCCN guideline(v5, 2023)에서는 HER2 양성인 재발성의 절제 불가능 하거나 전이성 유방암의 2차 치료제로 권고함(Category 1, preferred)
  - ESMO guideline(2021)에서는 HER2 양성의 전이성 유방암에서 taxane과 trastuzumab 투여 후 진행된 경우에 투여하는 2차 치료제로 권고함(I, A, MCBS score 4)
  - ASCO guideline(2022)에서는 HER2 양성 진행성 유방암에 2차 치료제로 권고함 (evidence of quality: moderate, strength of recommendation: strong)
- [DESTINY-Breast03]<sup>6)</sup> 이전에 항 HER2 기반의 항암요법치료 이후 질병이 진행한 전이성 HER2 양성 유방암 환자를 대상으로, 신청품군(n=261, T-Dxd)과 대조군(n=263, trastuzumab emtansine; T-DM1)으로 무작위 배정한, 다국가 공개 3상 임상시험 결과<sup>7)</sup>,
  - [1차 평가지표] 무진행 생존기간의 중앙값은 신청품군은 도달하지 않고, 대조군은 6.8개월로, 신청품군의 무진행 생존기간이 대조군 대비 유의하게 연장됨(HR 0.28, 95% CI 0.22-0.37, p<0.001)
  - [2차 평가지표] 전체 생존기간의 중앙값은 신청품군과 대조군 모두 도달하지 않았음 (HR 0.55, 95% CI 0.36-0.86, p=0.007). 12개월차의 전체 생존비율은 신청품군 94.1%(95% CI, 90.3-96.4), 대조군 85.9%(95% CI, 80.9-89.7)임.
  - [2차 평가지표] 객관적 반응률(ORR)은 신청품군 79.7%, 대조군 34.2%로 신청품군의 반응률이 대조군 대비 더 높았음(p<0.0001).
  - [안전성] grade 3 이상의 약물 관련 부작용은 신청품군에서 45.1%, 대조군에서 39.8% 발생하였으며, 신청품군에서 가장 흔한 부작용은 호중구 감소증(19%), 혈소판 감소증(7%)이었고, 대조군은 혈소판 감소증(25%), AST 상승(5%)이었음.
    - ✓ ILD/pneumonitis는 신청품군에서 17명(10.5%) 발생하였고, 2명(0.8%)이 grade 3 이상이었고, 대조군은 5명(1.9%) 발생하였고, grade 3 이상은 없었음.
- [DESTINY-Breast03\_연장]<sup>8)</sup> 3상 임상(DESTINY-Breast03)의 추가 관찰 결과<sup>9)</sup>
  - [1차 평가지표] 무진행 생존기간의 중앙값은 신청품군은 28.8개월, 대조군은 6.8개월로, 신청품군의 무진행 생존기간이 대조군 대비 유의하게 연장됨(HR 0.33, 95% CI 0.26-0.43, p<0.001).
  - [2차 평가지표] 전체 생존기간의 중앙값은 신청품군과 대조군 모두 도달하지 않았음 (HR 0.64, 95% CI 0.47-0.87, p=0.0037). 24개월차의 전체 생존비율은 신청품군 77.4%(95% CI, 71.7-82.1)이고, 대조군은 69.9%(95% CI, 63.7-75.2)임.

- [2차 평가지표] 객관적 반응률(ORR)은 신청품군 79%, 대조군 35%로 신청품군의 반응률이 대조군 대비 더 높았음( $p < 0.0001$ ).
- [안전성] grade 3 이상의 약물 관련 부작용은 신청품군에서 47%, 대조군에서 42% 발생하였으며, 신청품군에서 가장 흔한 부작용은 호중구 감소증(16%)이었고, 대조군은 AST 상승(5%)이었음.
  - ✓ ILD/pneumonitis는 신청품군에서 39명(15%) 발생하였고, 2명(0.8%)이 grade 3 이상이었고, 대조군은 8명(3%) 발생하였고, 1명이 grade 3 이상이었음.
- [DESTINY-Breast01]<sup>10)</sup> 이전에 trastuzumab emtansine 투여한 전이성 HER2 양성 유방암 환자(n=184)를 대상으로 신청품 투여의 효과를 관찰한 two-part, 단일군, 다기관, 공개 2상 임상 결과<sup>11)</sup>,
  - [1차 평가지표] 객관적 반응률(ORR: objective response)은 112/184(60.9%, 95% CI 53.4-68.0)이었고, 완전 반응(complete response)은 6%, 부분반응(partial response)은 54.9%였음.
  - [2차 평가지표] 질병조절률(DCR: disease control rate)은 97.3%(95% CI, 93.8-99.1%), clinical-benefit rate는 76.1%(95% CI, 69.3-82.1%), 반응유지기간의 중앙값은 14.8개월(95% CI, 13.8-16.9), 중앙 무진행 생존기간은 16.4개월(95% CI, 12.7-NR)임.
  - [안전성] grade 3 이상의 부작용 중 가장 흔한 부작용은 호중구 감소(20.7%), 빈혈(8.7%), 오심(7.6%)이었음.
    - ✓ ILD(interstitial lung disease)는 25명(13.6%)에서 발생(grade1/2: 20명(10.9%), grade 3: 1명(0.5%), grade 5: 4명(2.2%))
- 관련 학회<sup>12)</sup>에 따르면, 신청품은 항 HER2 요법에 실패한 전이성 유방암 환자 대상의 3상 임상에서 trastuzumab emtansine(T-DM1) 대비 우월한 생존기간 연장을 보여 기존 약제 대비 월등한 개선을 입증했고, 가이드라인에서도 HER2 양성 전이성 유방암의 2차 치료로 우선 권고되는 약제이므로 급여가 필요하다는 의견임.

## ② 위암

- 신청품은 교과서<sup>13)</sup> 및 임상진료지침<sup>14)15)16)</sup>에서 재발성, 전이성 HER2 양성 위암의 2차 이상의 전신항암요법으로 권고됨.
  - NCCN guideline(v2, 2023)에서는 HER2 양성 of 절제불가능한 국소 진행성, 전이성 위암에 2차 이상 치료제로 권고(Category 2A)
  - ASCO guideline(2023)에서는 HER2 양성 진행성 위 또는 위식도접합부 선암에 2차 이상 치료제로 권고(Evidence quality: Moderate, Strength of recommendation: Strong)

- 한국 위암 치료 가이드라인(2022)에서는 HER2 양성 절제불가능한 국소진행성, 전이성 위암에 3차 치료제로 권고함.
- [DESTINY-Gastric01]<sup>17)</sup>이전에 항HER2 치료를 포함하여 두 개 이상의 요법을 투여받은 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암종 환자를 대상으로 신청품군(n=125)과 대조군(n=62명, 항암요법)<sup>18)</sup>으로 2개 국가, 66개 기관(일본: 48개 기관, 한국: 18개 기관)에서 무작위 배정한 공개 2상 임상 시험 결과,
  - [1차 평가지표] 객관적 반응률(ORR)은 신청품군 51%(61/119), 대조군은 14%(8/56)으로 신청품군이 더 높은 반응률을 보임.(51% vs. 14%, p<0.001).
    - ✓ confirmed objective response의 비율은 신청품군 43%(51/119), 대조군 12%(7/56)였으며, confirmed objective response의 유지기간 중앙값은 신청품군 11.3개월(95% CI: 5.6개월-NE), 대조군 3.9개월(95% CI: 3.0개월-4.9개월)임.
  - [2차 평가지표] 전체 생존기간 중앙값은 신청품군이 12.5개월, 대조군이 8.4개월로 신청품군이 대조군 대비 사망위험을 낮춤(HR 0.59; 95% CI, 0.39-0.88; p=0.01)
  - [2차 평가지표] 무진행 생존기간 중앙값은 신청품군 5.6개월, 대조군이 3.5개월로 신청품군은 대조군 대비 질병 진행 위험도를 낮춤(HR 0.47; 95% CI, 0.31-0.71)
  - [안전성] grade 3 이상의 약물 관련 부작용은 신청품군에서 75.2%, 대조군에서 43.5% 발생하였으며, 신청품군에서 가장 흔한 부작용은 호중구 감소증(51%)이었고, 대조군은 빈혈(23%)이었음.
    - ✓ ILD/pneumonitis는 신청품군에서 12명(10%) 발생하였고, 그 중 3명(%)이 grade 3 이상이었고, 대조군은 8명(3%) 발생하였음.
- 관련 학회<sup>19)</sup>에 따르면, 신청품은 2상 임상에서 두 개 이상의 요법에 실패한 HER2 양성 전이성 위암 환자에서 기존 항암치료(paclitaxel/irinotecan) 대비 개선된 객관적 반응률과 전체 생존기간을 보였고, 국내외 가이드라인에서도 2차 또는 3차 약제로 권고되는 약제임. 치료 옵션이 부재한 3차 이상의 HER2 양성 전이성 위암에서 1년 이상의 중앙 생존기간을 보인 유일한 HER2 표적치료제이므로 급여가 필요하다는 의견임.

## ○ 비용 효과성

### ① 유방암

- 신청품의 허가사항, 급여기준(안), 임상진료지침, 관련 학회의견 등을 고려하여 전이성 HER2 양성 유방암 환자의 2차 이상 요법인 trastuzumab emtansine(T-DM1)을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품의 1주기(3주) 투약비용<sup>20)</sup>은 표시가 기준 [ ] 원, 실제가 기준 [ ] 원으

로, 대체약제 1주기(3주) 투약비용인 [REDACTED] 원 대비 고가임.

- (경제성평가) 신청품은 ‘이전에 한 가지 이상의 항 HER2 기반의 요법을 투여 받은 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성 유방암 환자의 치료’에 허가받은 약제로, 해당 적응증의 현행 치료인 trastuzumab emtansine(T-DM1)과의 직접비교 임상시험 결과에서 무진행 생존기간 및 전체 생존기간에서 유의한 개선을 보였으며, 대체약제 대비 소요비용이 고가이므로 경제성평가 대상에 해당함. 비용-효용분석 결과 비교대안(T-DM1) 대비 ICER는 표시가 기준 [REDACTED] 원/QALY이며, 실체가 기준 [REDACTED] 원/QALY임.

■ [REDACTED]

- (위험 부담) 신청품은 ‘① 이전에 한 가지 이상의 항 HER2 기반의 요법을 투여 받은 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성 유방암 환자의 치료’, ② 이전에 항 HER2 치료를 포함하여 두 개 이상의 요법을 투여 받은 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암종의 치료’에 허가 받은 약제로, ‘① 전이성 HER2 양성 유방암(주적응증)’에서 기대여명 2년 미만의 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 해당하지는 않으나, 국내·외 역학자료, 학회의견, 기심의 사례 등을 고려하여 진행성의 심각한 질환에 해당된다고 볼 수 있으므로 「신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.8.1. 제1항 제1호」의 조건을 만족하여 위험분담 적용 대상에 해당하는 것으로 판단됨.<sup>21)</sup>
- 아울러, 신청품은 주적응증(①)에 대한 급여기준 심의시, 후속절차에서 총액제한 등 위험분담안에 대한 면밀한 검토 필요성을 조건으로 급여기준이 설정된 점과, 장기 투여에 따른 재정영향 등을 고려시, 신청품의 모든 적응증에 총액제한형 적용이 필요하다고 심의됨.

② 위암

- 신청품의 허가사항, 급여기준(안), 임상진료지침, 관련 학회의견 등을 고려하여 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암종에 3차 요법인 항암화학요법(paclitaxel, docetaxel, irinotecan)을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품의 1주기(3주) 투약비용은 표시가 기준 [REDACTED] 원, 실체가 기준 [REDACTED] 원으로, 대체약제 1주기(2주~6주) 투약비용인 [REDACTED] 원~[REDACTED] 원 대비 고가임.
- (경제성평가 생략) 신청품은 항암제로, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없고 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되며, 3상 조건부 없이 2상 임상으로 식품의약품안전처의 허가를 받은 경우이며, 외국 7개국 중 3개국 이상에서 공적으로 급여된 약제로 경제성평가자료 제출 생략 가능 약제에 해당하는 것으로 심의됨.

○ 재정 영향<sup>22)</sup>

- 제약사 제출 예상사용량<sup>23)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액<sup>24)</sup>은 유방암의 경우 표시가 기준 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원, 실제가 기준 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원으로 예상되며, 위암의 경우 표시가 기준 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원, 실제가 기준 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여기간, 시장 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7국가 중 5개국(미국, 일본, 이탈리아, 스위스, 영국) 약가집에 수재되어 있음.

## References

- 1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 12e.
- 2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e.
- 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 5, 2023.
- 4) A. Gennari, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.
- 5) Sharon H. Giordano, et al. Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 - Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Update. [ascopubs.org/journal/jco](https://ascopubs.org/journal/jco) on May 31, 2022:DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00519>
- 6) J. Cortés, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;386:1143-54.
- 7) 관찰기간 중앙값은 신칭품군 16.2개월, 대조군 15.3개월임(cut-off date: 2021.5.21.)
- 8) Sara A Hurvitz, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401: 105 - 17.
- 9) 관찰기간 중앙값은 신칭품군 28.4개월, 대조군 26.5개월임(cut-off date: 2022.7.25.)
- 10) S. Modi, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:610-21.
- 11) 관찰기간 중앙값은 11.1개월임(범위: 0.7-19.9)
- 12) 한국유방암학회( ), 대한항암요법연구회( ), 대한중양내과학회( )
- 13) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 12e.
- 14) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer. Version 2, 2023.
- 15) Manish A. Shah, et al. Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2023;41:1470-1491.
- 16) 한국 위암 치료 가이드라인 2022(대한위암학회)
- 17) K. Shitara et al., Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2419-30.
- 18) 대조군(physician's choice chemotherapy): irinotecan 150mg/m<sup>2</sup> 2주 간격으로 투여(n=55), paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> 첫 날, 8일째, 15일째 투여하며 4주 간격으로 투여(n=7)
- 19) 대한소화기암연구학회( ), 대한위암학회( ), 대한항암요법연구회( ), 대한중양내과학회( )
- 20)
- 21)
- 22) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 23) 제약사 제출 예상 사용량

적응증	1차년도(병)	2차년도(병)	3차년도(병)
유방암			
위암			

- 24) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 제약사 신청가