

## 약제 요양급여의 적정성 평가 결과

trastuzumab emtansine 100mg, 160mg  
(캐싸일라주100밀리그램, 160밀리그램, (주)한국로슈)

**제형, 성분·함량 :**

- 1 병 중 trastuzumab emtansine 100mg, 160mg

**효능 효과 :**

- HER2 양성, 이전에 치료 요법으로 트라스투주맙과 탁산계 약물을 별도로 각각 투여하거나 또는 동시에 병용 투여한 적이 있는 절제 불가능한 국소진행성 또는 전이성 유방암 환자로서 다음 중 하나에 해당해야 함
  - 국소 진행성 또는 전이성 질환에 대한 이전 치료를 받은 적이 있는 환자 또는 수술 후 보조요법(adjuvant therapy)을 받는 도중 또는 완료 후 6개월 이내에 재발한 환자

**약제급여평가위원회 심의일**

**2017년 제4차 약제급여평가위원회 : 2017년 4월 6일**

- 암질환심의위원회 심의일 : 2014년 9월 3일<sup>1)</sup>

※ 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

### 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “HER2 양성, 이전에 치료 요법으로 트라스투주맙과 탁산계 약물을 별도로 각각 투여하거나 또는 동시에 병용 투여한 적이 있는 절제 불가능한 국소진행성 또는 전이성 유방암 환자”에 사용하는 약제로 대체(비교)약제인 “lapatinib+capecitabine” 병용요법과 비교 시 무진행 생존기간, 생존기간 등의 효과가 개선되었으므로 임상적 유용성 개선이 인정되나, 대체약제 대비 소요비용이 고가이고 경제성평가 결과 비용 효과적이지 않음
  - 다만, 신청품은 정부가 중증질환 보장성 강화를 위해 도입한 위험분담제 적용대상에 해당하고, 제약사가 제시한 위험분담 유형(■■■■■)에 따른 경제성 평가 결과와 중증질환 보장성 강화 정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려 시 비용 효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음

## 나. 평가 내용

### 진료상 필수 여부

- 신청품은 “HER2 양성, 이전에 치료 요법으로 트라스투주맙과 탁산계 약물을 별도로 각각 투여하거나 또는 동시에 병용 투여한 적이 있는 절제 불가능한 국소진행성 또는 전이성 유방암 환자”의 치료에 허가받은 약제로, 동일 적응증에 허가받은 약제가 등재되어 있고, lapatinib+capecitabine 요법이 항암화학요법으로 공고<sup>2)</sup>되어 있어 대체 가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조 (진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움

### 임상적 유용성

- 신청품은 HER2<sup>3)</sup> 표적화된 단클론항체인 trastuzumab과 강력한 세포독성 항암제인 emtansine, 이를 연결해 주는 안정한 linker로 구성된 HER2 수용체를 표적으로 하는 항체-약물 결합체(Antibody-Drug Conjugate, ADC)임<sup>4)</sup>
  - trastuzumab에 노출된 경험이 있는 HER-2양성, 재발 전이성 유방암 치료에

trastuzumab을 다시 사용할 수 있으며, trastuzumab emtansine(T-DM1), lapatinib+capecitabine, trastuzumab+capecitabine, trastuzumab+lapatinib 등이 권고되고, trastuzumab emtansine(T-DM1)이 선호 요법(preferred agent)으로 추천됨<sup>5)6)7)8)9)</sup>

- 신청품은 대체약제 (lapatinib+capecitabine) 대비, 생존기간 (PFS, OS) 등에서 개선을 보였고, 주 임상시험 (EMILIA study로)부터 측정된 patient-reported outcome에서 대체약제 대비 증상악화까지의 시간이 유의하게 짧아짐
- 이전에 trastuzumab과 taxane 치료를 받은 경험이 있는 HER2 양성, 절제불가능한 국소진행 또는 전이성 유방암 환자를 대상(n=991)으로 trastuzumab emtansine(T-DM1)과 “lapatinib+capecitabine” 병용요법을 비교한 randomized, open-label 3상 임상시험(EMILIA)을 수행한 결과, T-DM1 투여군(n=495)과 “lapatinib+capecitabine” 투여군(n=496)의 median progression-free survival (assessed by independent review)은 각각 9.6개월, 6.4개월로 유의한 차이를 보였고(HR=0.65; 95% CI, 0.55–0.77; P<0.001), median overall survival은 각각 30.9개월, 25.1개월로 유의한 차이를 나타냄(HR=0.68; 95% CI, 0.55–0.85; P<0.001)<sup>10)</sup>
  - ✓ grade 3 또는 4의 이상반응은 lapatinib+capecitabine 투여군에서 T-DM1투여군보다 높게 나타남(57% vs. 41%); 혈소판감소증(thrombocytopenia)은 T-DM1 투여군에서 높았고(0.2% vs. 12.9%), 설사(diarrhea), 수족증후군(palmar-plantar erythrodysesthesia) 등은 lapatinib+capecitabine 투여군에서 높게 나타남(16.4% vs. 0%; 20.7% vs. 1.6%)
  - ✓ 2차 평가지표로 측정된 objective response rate는 T-DM1 투여군과 lapatinib+capecitabine 투여군에서 각각 43.6%, 30.8% (p<0.001), PFS(investigator-assessed, median)는 T-DM1군 9.4개월 vs. Lap+Cap군 5.8개월 (HR=0.66, 95%CI 0.56–0.77, p<0.001), 반응 기간은 T-DM1군(12.6개월) vs. Lap+Cap군(6.5개월), 증상 발현 진행까지의 시간(median time)<sup>11)</sup>은 T-DM1군 7.1개월 vs Lap+Cap군 4.6개월, (HR=0.8, 95%CI 0.67–0.95, p=0.012)로, T-DM1 군에 우호적인 결과로 나타남
- 3상 임상시험(EMILIA)<sup>12)</sup>에서 patient-reported outcome에 미치는 영향을 평가한 결과, FACT-B TOI-PFB<sup>12)</sup>로 측정된 time to symptom worsening은, T-DM1 투여군에서 “lapatinib+capecitabine” 투여군 보다 증상악화까지의 시간을 짧애시키는 것으로 나타남(7.1개월 vs 4.6개월; HR=0.796, 95% CI 0.667–0.951, P=0.0121)<sup>13)</sup>
- 관련학회<sup>14)15)16)17)</sup>에서는, 신청품은 기존 치료법에 비해 이미 HER2 표적항암제에 노출된 적이 있는 HER2 양성 절제 불가능한 국소진행성 또는 전이성 유방암 환자의 삶을 연장시

키고, 질병이 진행되지 않도록 최대한 억제하고 삶의 질은 향상시키는 것으로 임상문헌 고찰을 통해 임상적 유용성 개선이 입증된 약물이라는 의견을 제시함

## ○ 비용 효과성

- 해당 적응증에 허가된 HER2와 EGFR tyrosine kinase 신호체계를 차단하는 dual-kinase inhibitor인 lapatinib<sup>18)</sup>이 등재되어 있고, 이전에 anthracycline, taxane, trastuzumab 세 가지 약제 모두 사용 후 진전된 HER2 양성인 전이성 유방암 (투여단계: 2차 이상)에 항암화학요법으로 공고<sup>4)</sup>되고 있는 lapatinib + capecitabine 요법을 대체약제로 선정함
- 신청품의 1주기(3주) 투약비용은 █ 원으로, 대체약제(요법) 1주기(3주) 투약비용인 █ 원보다 고가임
  - 신청품은 lapatinib+capecitabine 요법 대비 무진행 생존기간(PFS), 생존기간(OS) 등을 유의하게 개선시켰으므로, 경제성 평가 대상에 해당하며, “HER2 양성으로, 이전에 치료 요법으로 트라스투주맙과 탁산계 약물을 투여한 적이 있는 절제 불가능한 국소진행성 또는 전이성 유방암 환자” 대상으로 lapatinib+capecitabine 요법을 비교한 경제성 평가 분석 결과, ICER는 █ 원/QALY, █ 원/LYG 임
  - 신청품은 위험분담 적용대상에 해당하고, 제약사가 제시한 위험분담 유형(█)에 따른 경제성 평가 분석 결과, ICER는 █ 원/QALY, █ 원/LYG 임

## ○ 재정 영향<sup>19)</sup>

### 1) 위험분담 미적용 기준

- 해당 적응증의 대상 환자 수는 약 █ 명<sup>20)</sup>이고, 제약사 제출 예상 사용량(산출 기준)<sup>21)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 █ 원, 3차년도에 약 █ 원이 되고, lapatinib+capecitabine 병용요법의 대체로 재정소요금액은 1-3차년 도에 약 █ 원이 증가될 것으로 예상됨<sup>22)</sup>

### 2) 위험분담 적용 기준<sup>23)</sup>

- 해당 적응증의 대상 환자 수는 약 █ 명<sup>22)</sup>이고, 제약사 제출 예상 사용량(산출 기 준)<sup>23)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 █ 원, 3차년 도에 약 █ 원이 되고,<sup>24)</sup> lapatinib+capecitabine 병용요법의 대체로 재정소요금액은 1-3차년도에 약 █ 원이 증가될 것으로 예상됨<sup>24)</sup>

## ○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 모두 (미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본)에 등재되어있음

## Reference

- 1) 신청품은 재결정 신청된 품목으로 █ 결정신청 당시 암질환심의위원회의 검토 결과임
- 2) 암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항. 개정 2017.2.28. 공고 제 2017-41호(2017.3.1. 시행) I. 항암화학요법 9. 유방암
- 3) Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein
- 4) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e. (2015)
- 5) NCCN guidelines version 1. 2017: Breast cancer
- 6) 한국유방암학회, 제6차 유방암진료권고안 (2016)
- 7) Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, Journal of clinical oncology. 2014;32:2078-99.
- 8) ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer, Annals of Oncology, 2014; 25:1871-88.
- 9) 3rd ESO - ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3), Annals of Oncology, 2017; 28:16-33.
- 10) Sunil Verma, David Miles, Luca Gianni, Ian E, Manfred Welslau, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. The New England Journal of Medicine. 2012;367:1783-91.
- 11) FACT-B TOI score에서 5점 또는 그 이상 감소하는 시간
- 12) \* FACT-B(Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast)

37개 항목으로 이루어진 질문지로, 5개의 소항목 (신체적, 기능적, 사회적, 감정적 건강상태, 유방암 관련 증상)으로 구성됨. 여성 환자는 1주기와 매 2주기의 첫날 및 질병 진행 후 6주까지 FACT-B를 완료되도록 함. 또한, 시험 약물 완료 시점과 생존기간 추적을 위한 관찰 방문 시 매 3개월마다 평가되도록 함

\* TOI-PFB(Trial Outcome Index Physical/Functional/Breast)

23개의 FACT-B 질문지의 부분집합으로 이루어짐. 유방암 환자의 신체적, 기능적 건강상태를 요약 측정하는데 쓰이는 도구임. 점수 범위는 0~92점이며 높은 점수일수록 삶의 질이 좋은 상태를 나타냄. 5점 이상의 변화는 임상적으로 의미 있는 것으로 해석됨. 이를 바탕으로 EMILIA 연구에서 일차 평가변수를 FACT-B TOI-PFB로 측정한 증상악화까지의 시간으로 정의하였음

- 13) Manfred Welslau, Veronique Dieras, Joo-Hyuk Sohn, Sara A. et al. Patient-Reported Outcomes From EMILIA, a Randomized Phase 3 Study of Trastuzumab Emtansine(T-DM1) Versus Capecitabine and Lapatinib in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 -Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. Cancer. 2014 Mar 1;120(5):642-51.

- 14) 대한유방암학회 ( [REDACTED] )

15) 한국임상암학회 ( [REDACTED] ))

16) 대한암학회 ( [REDACTED] )

17) 대한항암요법연구회( [REDACTED] )

18) lapatinib 허가사항: “HER2가 과발현 되어 있고, 이전에 안트라사이클린계 약물, 턱산계 약물, 트라스투주맙을 포함하는 치료를 받은 적이 있는 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 치료에 카페시타빈과 병용 투여”

19) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

20) [REDACTED]

21) [REDACTED]

22) [REDACTED]

23) [REDACTED]

24) [REDACTED]

25) [REDACTED]