

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

pertuzumab 0.42g (30mg/mL)

(피제타주(피투주맙), (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

2017년 제2차 약제급여평가위원회 : 2017년 2월 9일

- 암질환심의회 심의일 : 2014년 1월 15일¹⁾, 2015년 4월 15일²⁾

※ 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 “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,
 - HER2 양성 전이성 유방암에서 비교약제인 trastuzumab+docetaxel 요법 대비 무진행 생존기간, 생존기간 등의 효과가 개선되었으므로 임상적 유용성 개선이 인정되나, 대체 요법 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 경제성평가 결과와 중증질환 보장성 강화 정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려 시 비용 효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음
 - 또한, 유방암의 수술 전 보조요법에서 신청품 포함요법은 대체약제 대비 고가로 비용 효과적이지 않으므로 약값 전액 본인부담토록 함 (신청품 포함요법 및 수술 후 보조요법인 FEC요법은 급여인정(일부본인부담(5/100)하고, 신청품만 100/100 전액본인부담토록 함)

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 공고³⁾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 HER2⁴⁾의 dimerization domain(subdomain II)을 표적으로 하는 recombinant humanized monoclonal antibody로, HER2와 HER family members(EGFR, HER3, HER4 포함)의 heterodimerization을 차단하는(HER2 Dimerization Inhibitor; HDI) 기전의 주사제임 ⁵⁾
- HER2 양성 전이성 유방암 환자의 1차 치료요법으로, trastuzumab + docetaxel (or paclitaxel) 등이 있으며 신청품은 이에 병용 투여하는 (선택) 요법으로 추천되고, HER2 양성 초기 유방암 환자의 수술 전/후 보조요법으로 1) AC(doxorubicin+cyclophosphamide) → docetaxel + trastuzumab, 2) TCH(docetaxel+carboplatin+trastuzumab) 및 이에 신청품을 병용 투여하는 요법이 추천됨 ⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾
- 신청품의 임상문헌으로 전이성 유방암 관련, data cut off 시점이 다른 trastuzumab+docetaxel 대조 3상 임상시험 3편(CLEOPATRA)¹⁴⁾과, 수술 전 보조요법 관련 2상 임상시험 2편(TRYPHAENA, NeoSphere)이 검색됨
 - **[전이성 유방암]** 이전에 전이성 질환에 대해 치료받은 적이 없는 HER2 양성 유방암 환자(n=808)를 대상으로, 무작위배정, 이중맹검, 다기관, trastuzumab+docetaxel 대조 3상 임상시험¹⁵⁾ 결과, 신청품+trastuzumab+docetaxel 병용요법군의 median PFS (무진행 생존기간)는 18.7개월로 대조군 12.4개월 대비 유의하게 연장되었고(HR 0.68, 95% CI 0.58-0.8, p<0.001), median OS(전체 생존기간)는 신청품 투여군에서 56.5개월로 대조군 40.8개월 대비 유의하게 연장됨 (HR 0.68, 95% CI 0.56-0.84, p<0.001)
 - ✓ 대부분의 이상반응은 도세탁셀 투여동안에 grade 1,2 등급 수준으로, 중단 시 감소함. 좌심실부전률(left ventricular dysfunction rate) 및 좌심실박출률(left ventricular ejection fraction) 감소¹⁶⁾가 신청품 투여군에서 낮게 나타남 (각각 6.6%(27/408) vs. 8.6%(34/396)), 6.1%(24/394) vs. 7.4%(28/378))
 - **[수술 전 보조요법]** 국소진행성, 염증성 또는 초기 단계(지름 2cm 초과)인 HER2 양성 유방암 환자¹⁷⁾ 대상, 다기관, 공개, 무작위배정, phase II 임상시험¹⁸⁾ 결과, 1차

유효성 평가 지표인 LVSD¹⁹⁾의 발생률, LVEF의 감소²⁰⁾에서, neoadjuvant 치료기간의 3등급 이상의 LVSD 발생률은 B군(pertuzumab+trastuzumab+docetaxel)에서만 2.7%, LVEF 감소는 군 별로 5.6%, 5.3%, 3.9% 이었고, 2차 유효성 평가지표인 pCR(pathological Complete Response)²¹⁾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 환자²²⁾ 대상, 다기관, 공개, 무작위배정, phase II 임상시험결과²³⁾, 1차 유효성 평가 지표인 pCR(pathological Complete Response)²⁴⁾은 pertuzumab+trastuzumab+docetaxel 군에서 45.8%로, trastuzumab+docetaxel 군의 29% 대비 유의한 차이를 보임 (p=0.041)

- 관련학회에서는, 전이성유방암에서 신청품은 표준요법이며, 기존 taxane + trastuzumab에 비해 부작용에서는 차이가 없으면서도 PFS, OS는 각각 6개월, 16개월 차이로 임상적 유용성 개선이 입증되었고,²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾ 수술 전 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 29)30)31)

○ 비용 효과성³²⁾

- [전이성 유방암] 교과서, 임상진료지침, 급여기준 및 학회의견 등을 고려하여 trastuzumab+docetaxel, trastuzumab+paclitaxel 요법을 대체약제로 선정하였으며, 1주기 (3주) 투약비용은 신청품 포함요법은 [] 원으로, 대체약제(요법) [] 원 보다 고가임

▪ 신청품 포함 요법(pertuzumab+trastuzumab+docoetaxel)은 trastuzumab+docetaxel 요법 대비 무진행 생존기간(PFS), 생존기간(OS)을 유의하게 개선시켰으므로, 비용-효과 또는 비용-효용 분석 대상에 해당하며, 비교 약제인 trastuzumab+docetaxel 요법을 비교한 비용-효용(효과) 분석 결과, ICER는 [] 원/QALY임

▪ 신청품은 위험분담 적용대상이고, 제약사가 제시한 위험분담 유형(환자 당 치료요법 사용량 제한형)에 따른 비용-효용(효과) 분석 결과, ICER는 [] 원/QALY임

- [수술 전 보조요법] 교과서, 임상진료지침, 급여기준 및 학회의견 등을 고려하여

[doxorubicin + paclitaxel → paclitaxel → cyclophosphamide + methotrexate + fluorouracil] + trastuzumab, doxorubicin + cyclophosphamide → trastuzumab + paclitaxel, doxorubicin + cyclophosphamide → trastuzumab + docetaxel 요법을 대체 약제로 선정하였으며, 치료기간 당 소요비용³³⁾은 신청품 포함요법은 [redacted] 원으로, 대체약제(요법) 소요비용인 [redacted] 원 보다 고가임

○ 재정 영향³⁴⁾

- 위험분담 미적용 기준

- **[전이성 유방암]** 해당 적응증의 대상 환자 수는 약 [redacted]명³⁵⁾이고, 제약사 제출 예상사용량(산출 기준)³⁶⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted] 원, 5차년도에 약 [redacted] 원이 되고, 신청품은 대체가능요법인 trastuzumab+docetaxel 또는 trastuzumab+paclitaxel과 병용 투여하는 요법으로, 대체가능요법의 대체로 재정소요금액은 연도별 절대재정소요금액만큼 증가될 것으로 예상됨
- **[수술 전 보조요법]** 해당 적응증의 대상 환자 수는 약 [redacted]명³⁷⁾이고, 제약사 제출 예상사용량(산출 기준)³⁸⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted] 원, 3차년도에 [redacted] 원이 되며, 대체가능 요법의 대체로 약 [redacted] 원으로 증가될 것으로 예상됨³⁹⁾

- 위험분담 적용 기준⁴⁰⁾

- **[전이성 유방암]** 해당 적응증의 대상 환자 수는 약 [redacted]명⁴⁰⁾이고, 제약사 제출 예상사용량(산출 기준)⁴¹⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted] 원, 5차년도에 약 [redacted] 원이 되고,⁴¹⁾ 신청품은 대체가능요법인 trastuzumab+docetaxel 또는 trastuzumab+paclitaxel과 병용 투여하는 요법으로, 대체가능 요법의 대체로 재정소요금액은 연도별 절대재정소요금액만큼 증가될 것으로 예상됨
- **[수술 전 보조요법]** 해당 적응증의 대상 환자 수는 약 [redacted]명⁴²⁾이고, 제약사 제출 예상사용량(산출 기준)⁴³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 [redacted] 원, 3차년도에 [redacted] 원이 되며, 대체가능 요법의 대체로 약 [redacted] 원으로 증가될 것으로 예상됨⁴⁴⁾

※ 다만, 신청품의 대상 환자 수 및 투여 기간, 투여량, 예상 점유율 등에 따라 재정 영향은 변동될 수 있음

○ 제 외국 등재 현황

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

Reference

- 1) 신청품은 재결정 신청된 품목으로 ██████████ 결정신청 당시 (전이성 유방암 적응증 관련) 암질환심 의위원회의 검토 결과임
- 2) 신청품은 재결정 신청된 품목으로 ██████████ 결정신청 당시 (수술 전 보조요법 적응증 관련) 암질환심 의위원회의 검토 결과임
- 3) 암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항. 개정 2017.1.31. 공고 제 2017-21호(2017.2.1.시행)
- 4) Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein
- 5) FDA(full prescribing information), EMA(summary of product characteristics): Mechanism of action
- 6) Cancer, principles and practice of oncology, 10th ed. (2015)
- 7) Perry's The Chemotherapy Source Book, 5th ed. (2015)
- 8) Abeloff: Abeloff's Clinical Oncology, 4th ed. (2014)
- 9) Goldman-Cecil Medicine, 25th ed. (2016)
- 10) 3rd ESO - ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3), Annals of Oncology 0: 1 - 17, 2016
- 11) NCCN Clinical practice guidelines in oncology, Breast Cancers v2. 2016
- 12) 한국유방암학회, 제6차 유방암 진료권고안 (2016)
- 13) Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015
- 14) 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.
- 15) Sandra M. et al., Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. The New England Journal of Medicine. 2015; 372: 724-34.
- 16) 10% or more from baseline to an absolute vlaue of less than 50%
- 17) 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

- 18) 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.
- 19) left ventricular systolic dysfunction
- 20) LVEF (left ventricular ejection fraction) of $\geq 10\%$ points from baseline to $< 50\%$ over the course of neoadjuvant treatment
- 21) ypT0/is (ie, absence of invasive cancer and in the breast irrespective of ductal carcinoma in situ or nodal involvement) 로 정의함. ypT0 ypN0 (ie, absence of invasive cancer and in-situ cancer in the breast and axillary nodes)으로 정의된 pCR은 각 군에서 50.7%, 45.3%, 51.9%로 나타남
- 22) 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

- 23) 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.
- 24) defined as the absence of invasive neoplastic cells at microscopic examination of the primary tumour at surgery. Remaining in-situ lesions were allowed.
- 25) 한국유방암학회(한유학 2013-12-11, 2013.12.11.)
- 26) 대한암학회()
- 27) 대한항암요법연구회()
- 28) 한국임상암학회()
- 29) 한국임상암학회()
- 30) 한국유방암학회()
- 31) 대한암학회()
- 32) ()
- 33) ()
- 34) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 35) ()
- 36) ()
- 37) ()
- 38) ()
- 39) ()
- 40) ()
- 41) ()