

# 엔허투주100mg(트라스투주맙데루스테칸)(한국다이이찌산쿄(주))

## 가. 약제 정보

구 분	내 용
삼의 대상구분	결정신청(재심의)
주성분 함량	Trastuzumab deruxtecan 100mg
제형 및 성상	흰색 내지 미황색의 동결 건조물이 황색의 투명한 유리 바이알에 충전된 주사제로, 주사용수에 용해 후 투명하고 무색 내지 옅은 황색의 용액이다.
효능·효과	<ol style="list-style-type: none"> <li>이전에 <u>한 가지 이상의 항 HER2 기반의 요법을 투여 받은 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성 유방암 환자의 치료</u></li> <li>이전에 항 HER2 치료를 포함하여 <u>두 개 이상의 요법을 투여 받은 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암종의 치료</u></li> </ol>
용법·용량	<p>초기 용량은 90분간 정맥 내 주입한다. 이전의 투여에서 내약성이 우수한 경우, 이 약의 다음 용량은 30분간 주입할 수 있다.</p> <p>환자가 주입 관련 증상이 있다면, 이 약의 주입 속도를 늦추거나 중단시켜야 한다. 심각한 주입 반응의 경우에는 이 약의 투여는 영구적으로 중단되어야 한다.</p> <p>이 약은 지연성 오심 그리고/또는 구토를 유발한다(사용상의 주의사항의 '4. 약물이상반응' 참조). 오심 및 구토를 예방하기 위하여 이 약의 매 투약 전에 두 가지 또는 세 가지 의약품의 병용요법(예: 5-HT3 수용체 길항제 그리고/또는 NK1 수용체 길항제와 덱사메타손 및 다른 의약품)을 사용하여 전처치 한다.</p> <p>이 약을 사용하기 전에 HER2 양성 상태(HER2 단백질 과발현 또는 HER2 유전자 증폭)를 확인한다.</p> <p>용량</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>전이성 유방암</li> </ol> <p>이 약의 권장 용량은 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 <u>매 3주 1회(21일 주기) 5.4 mg/kg을 정맥 내 주입하는 것이다.</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>국소 진행성 또는 전이성 위암</li> </ol> <p>이 약의 권장 용량은 질병 진행 또는 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 <u>매 3주 1회(21일 주기) 6.4 mg/kg을 정맥 내 주입하는 것이다.</u></p>
의약품 분류	421(항악성종양제) / 전문의약품
품목허가일	2022년 9월 19일

## 나. 주요 내용

### (1) 대상 질환의 특성

#### ① 유방암<sup>1)2)3)4)</sup>

○ (역학) 유방암은 여성암 중 가장 많고, 전체 환자 기준으로는 다섯 번째로 흔한 암종으로, 2020년에 새로이 발생한 환자는 24,923명임. 유방암의 5년 상대생존율은 원격 전이 병기인 경우 44.5%임. 대부분의 유방암 환자는 진단시 조기 유방암이나, 약 10% 정도의 환자만 전이성 유방암으로 진단됨.

- HER2<sup>5)</sup>는 종양 세포의 표면에 발현되는 수용체의 하나로써, 암세포의 성장과 분화에 관여하며 HER2 과발현 종양의 경우 일반적으로 예후가 불량한 것으로 알려짐. 전체 유방암 환자 중 HER2 양성 비율은 2000년 이후 약 20%로 유지되고 있으며, 2019년 기준 약 17.4% 정도임.

○ (진단) HER2 양성 여부는 면역조직화학염색(IHC: immunohistochemistry)과 제자리부합법(ISH: In situ hybridization)으로 판단함.

- IHC 0/1+은 HER2 음성이며, IHC 3+는 HER2 양성임.

- IHC 2+인 경우 제자리부합법(ISH: in situ hybridization) 양성인 경우에 HER2 양성으로 판단함.

○ (치료) 전이성 유방암에서의 치료 목적은 환자들의 증상 완화, 삶의 질 개선 및 전체 생존기간 연장임. 치료는 항암화학요법이 중심이며, HER2 양성 전이성 유방암 환자의 경우 anti-HER2 치료와 항암화학요법의 병용요법이 권고됨.

- NCCN guideline(v5, 2023)<sup>6)</sup>에서는 HER2 양성인 절제가 불가능하거나 전이성 유방암환자에서 1차 치료제로 Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel/paclitaxel, 2차 치료제로 신정품(caterogy 1, preferred), 3차 치료제로 trastuzumab emtansine(T-DM1)을 권고함.

- [NCCN] systemic therapy for stage IV(M1) HER2-positive Breast Cancer

1) 국가암등록사업 연례 보고서(2020년 암등록통계)

2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 12e.

3) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e.

4) 유방암백서 2022, 한국유방암학회.

5) HER2: Human Epidermal growth factor Receptor-2

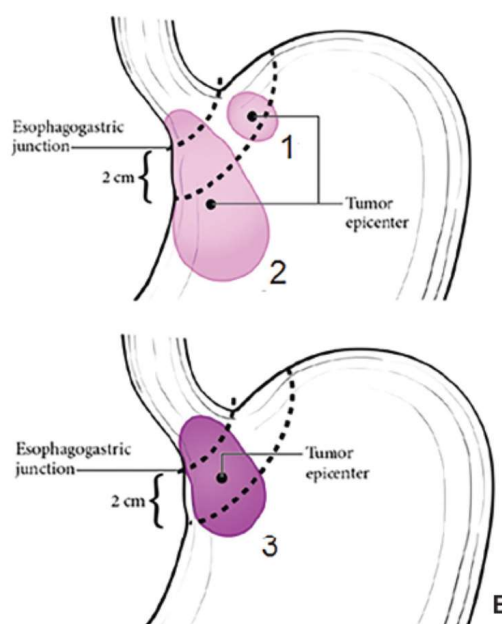
6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 5, 2023.

HR-Positive or -Negative and HER2-Positive <sup>j,k</sup>	
Setting	Regimen
First Line <sup>l</sup>	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (Category 1, preferred)
	Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel (preferred)
Second Line <sup>n</sup>	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki <sup>m</sup> (Category 1, preferred)
Third Line	Tucatinib + trastuzumab + capecitabine <sup>n</sup> (Category 1, preferred)
	Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) <sup>o</sup>
Fourth Line and Beyond (optimal sequence is not known) <sup>p</sup>	Trastuzumab + docetaxel or vinorelbine
	Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin
	Capecitabine + trastuzumab or lapatinib
	Trastuzumab + lapatinib (without cytotoxic therapy)
	Trastuzumab + other chemotherapy agents <sup>q,r</sup>
	Neratinib + capecitabine
	Margetuximab-cmkb + chemotherapy (capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine)
	Additional Targeted Therapy Options <a href="#">see BINV-Q (6)</a>

## ② 위암7)

○ (역학) 위암은 전체 암 중에서 4번째로 흔한 암종으로, 2020년에 새로이 발생한 환자는 26,662명임. 위암의 5년 상대생존률은 국한 병기 (localized)인 경우 97.5%이나, 원격 전이 병기인 경우 6.7%로 현격하게 낮아짐.

- 위선암과 위식도접합부 선암은 발생 위치에 따른 구분으로, AJCC 8차 개정안에서는 위식도 접합부 상하 2cm이내에 발생한 암을 위식도접합부 선암종으로 진단하고 이 외에 위내에 발생한 선암인 경우 위선암으로 진단하며<sup>8)</sup>, Siewert 분류<sup>9)</sup>에서는 위식도 접합부 선암을 병변의 중심(epicenter)에 따라 type I-III 세가지로 분류함. 두 선암종은 항암화학 요법에서 비슷한 반응을 보이며, 다른 질환으로 보기 어려움. 처음 발견된 1/3의 위암 환자가 전이성 위암으로 진단되며, 국소암으로 진단되었더라도 절반 정도의 환자의 병의 진행과정에서 전이성 위암으로 발전함.



[그림] 위암과 식도암의 해부학적 위치 구분. 1, 2: 위암, 3: 식도암.<sup>10)</sup>

○ (진단) 위 또는 위식도 접합부 선암은 내시경을 통한 조직검사를 통해 병

7) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 12e.

8) Amin MB, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8e (AJCC 8th)

9) 위식도접합부암의 분류(Siewert 분류)

- Type I (adenocarcinoma of the distal esophagus)은 병변의 위식도접합부 침범 여부와 관계없이 병변의 중심(epicenter)이 위식도접합부 상방 1~5cm 이내에 위치하는 원위부 식도선암
- Type II (true cardia cancer)는 위식도접합부를 침범한 병변으로 중심이 위식도접합부 상방 1 cm에서 하방 2cm 이내에 위치하는 위분문암
- Type III (subcardial cancer)도 역시 위식도접합부를 침범한 병변으로, 중심이 위식도접합부 하방 2~5cm에 위치하는 분문하 위선암

10) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 12e.

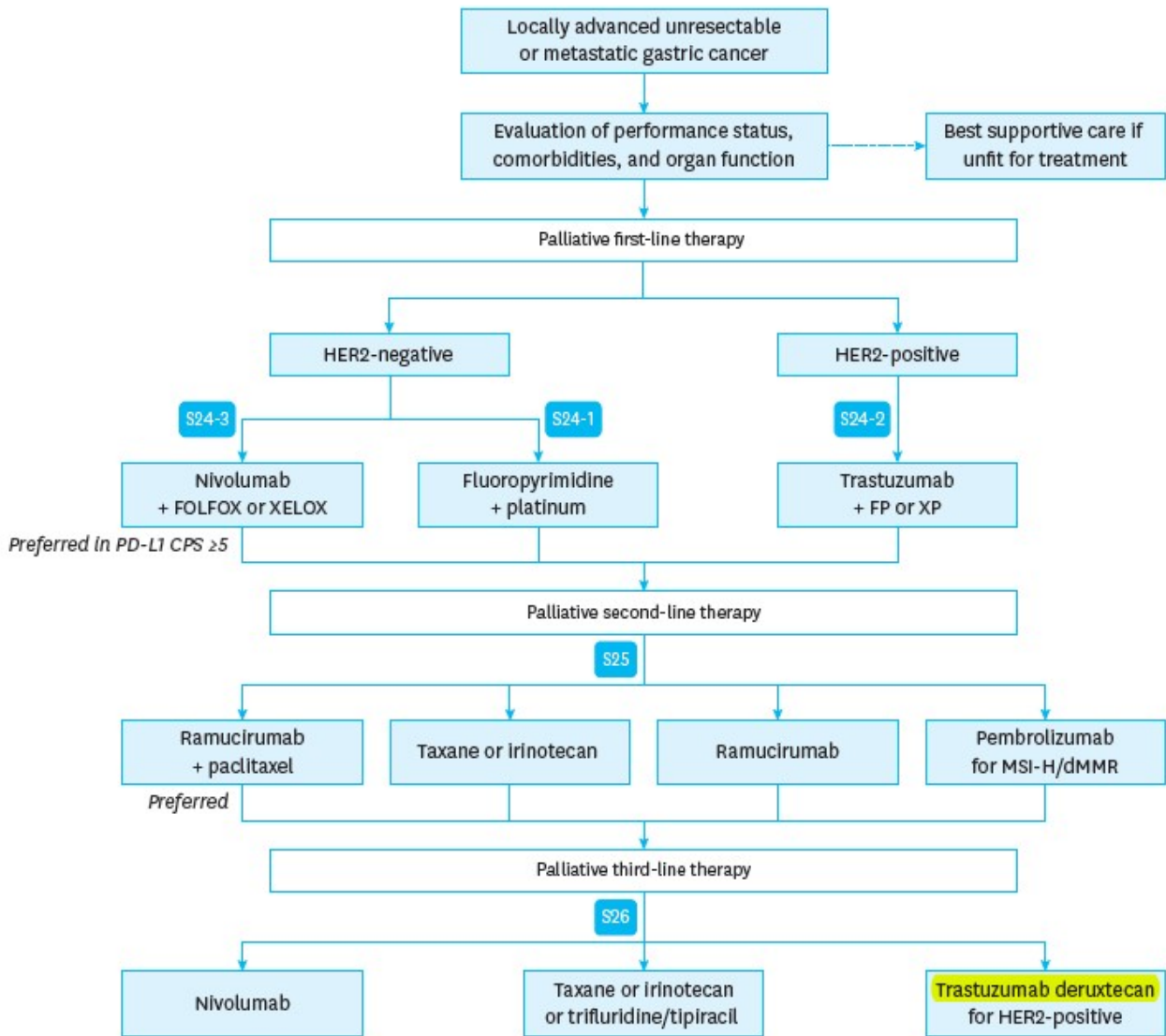
리학적으로 확진하며, HER2 양성 여부는 면역조직화학염색(IHC: immunohistochemistry)<sup>11)</sup>과 제자리부합법(ISH: In situ hybridization)으로 판단함.

- IHC 0/1+은 HER2 음성이며, IHC 3+는 HER2 양성임.
  - IHC 2+인 경우 제자리부합법(ISH: in situ hybridization) 양성인 경우에 HER2 양성으로 판단함.
- (치료) 전이성 위암의 치료 목적은 증상 완화, 생존 연장 및 삶의 질 향상이며, 치료의 선택은 환자의 전신수행상태, 동반질환, 장기기능 평가, 치료력과 함께 HER2, MMR/MSI, PD-L1 검사 결과 등을 종합적으로 고려하여 이루어짐. HER2 양성인 경우 항HER2 요법을 1차 치료로 고려함.
- HER2 양성 전이성 위암의 1차 치료로는 trastuzumab + capecitabine/fluorouracil + cisplatin 병용요법이 권고되며, 2차 치료로는 FOLFOX, FOLFIRI, DCF 등의 항암화학요법(대한소화기암연구학회) 또는 ramucirumab + paclitaxel 등이 권고되며, 3차 치료에는 trastuzumab deruxtecan이 권고됨.

11) HER2 면역조직화학염색 결과의 해석(출처: 한국 위암 치료 가이드라인 2018, 대한위암학회)

HER2 값	양성도	면역조직화학염색 소견
음성	0	종양세포의 10% 미만에서 반응성
음성	1+	종양세포의 10% 이상에서 희미한 세포막 반응성; 해당 세포막의 일부분에서만 반응성
모호	2+	종양세포의 10% 이상에서 세포막 전체 또는 기저외측부위에 약한~중등도의 반응성
양성	3+	종양세포의 10% 이상에서 세포막 전체 또는 기저외측부위에 강한 반응성

### Palliative systemic therapy (Flowchart 6)



[그림] 완화적 전신항암요법을 위한 치료 알고리즘<sup>12)</sup>

12) 한국 위암 치료 가이드라인 2022(대한위암학회)

## (2) 약제 특성

- 신청품은 “이전에 한 가지 이상의 항 HER2 기반의 요법을 투여 받은 절제 불가능한 또는 전이성 HER2 양성 유방암 환자의 치료” 및 “이전에 항 HER2 치료를 포함하여 두 개 이상의 요법을 투여 받은 국소 진행성 또는 전이성 HER2 양성 위 또는 위식도접합부 선암종의 치료”에 허가받은 주사제로, HER2 표적 항체와 약물의 복합체인 ADC(Antibody Drug Conjugate) 제제임. HER2 antibody인 trastuzumab과 topoisomerase I 저해제인 deruxtecan(Dxd)을 분리형 링커에 의해 결합시킨 약제임<sup>13)14)</sup>.
- 신청품은 종양 세포의 HER2에 결합하여 세포내로 진입한 후 내부의 리소좀 효소에 의해 링커 절단되며, 방출된 deruxtecan이 DNA 손상과 세포 사멸을 일으킴.
- deruxtecan은 irinotecan의 활성 대사체인 SN-38보다 약 10배 더 강력한 topoisomerase I 억제 적용을 나타내는 것으로 알려져 있음.

## (3) 교과서 및 임상진료지침

### ① 유방암

- 신청품은 교과서<sup>15)16)</sup>에서 다른 항 HER2 요법에 실패한 재발성의 HER2 양성 유방암에 질병 진행을 늦추고 생존기간을 늘리며, 높은 반응률을 보이는 약제로 언급되며, 임상진료지침<sup>17)18)19)</sup>에서 전이성 HER2 양성 유방암의 2차 치료제로서 높은 수준으로 권고됨.
- NCCN guideline(v5, 2023)에서는 HER2 양성인 재발성의 절제 불가능하거나 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)

13) FDA label(Enhertu)

14) 엔허투주 국내 허가사항>사용상의 주의사항

15) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 12e.

16) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e.

17) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 5, 2023.

18) 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>.

19) 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>

- ASCO guideline(2022)에서는 HER2 양성 진행성 유방암에 2차 치료제로 권고함(evidence of quality: moderate, strength of recommendation: strong)

## ② 위암

- 신청품은 교과서<sup>20)</sup> 및 임상진료지침<sup>21)</sup><sup>22)</sup><sup>23)</sup>에서 재발성, 전이성 HER2 양성 위암의 2차 이상의 전신항암요법으로 권고됨.
  - NCCN guideline(v2, 2023)에서는 HER2 양성의 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.

---

20) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 12e.

21) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastric Cancer. Version 2, 2023.

22) Manish A. Shah, et al. Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2023;41:1470-1491.

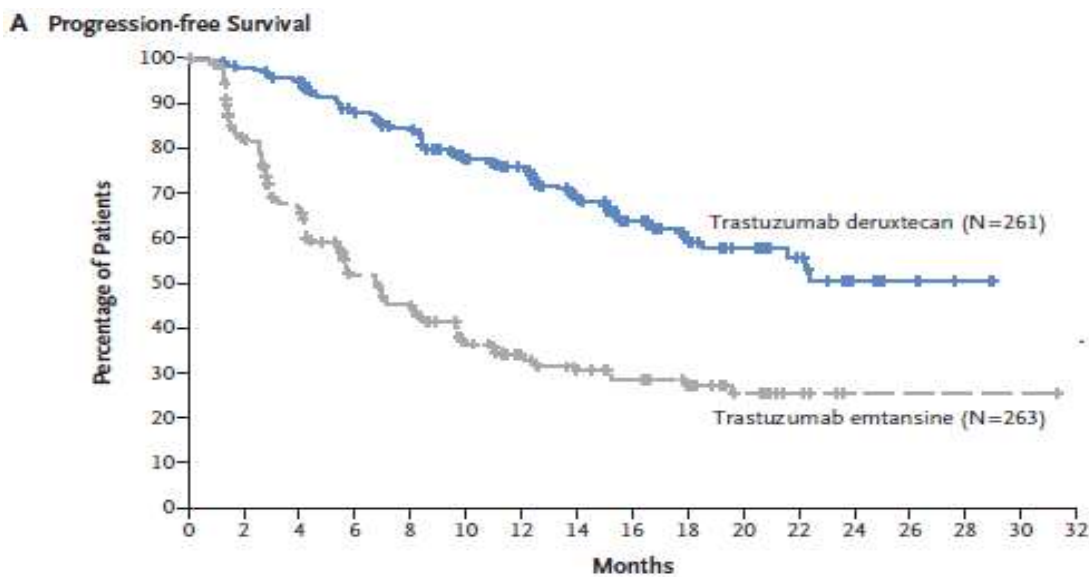
23) 한국 위암 치료 가이드라인 2022(대한위암학회)



## (4) 임상시험 결과

### ① 유방암

- [DESTINY-Breast03]<sup>24)</sup> 이전에 항 HER2 기반의 항암요법치료 이후 질병이 진행된 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>25)</sup>,
  - 1차 평가지표인 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)

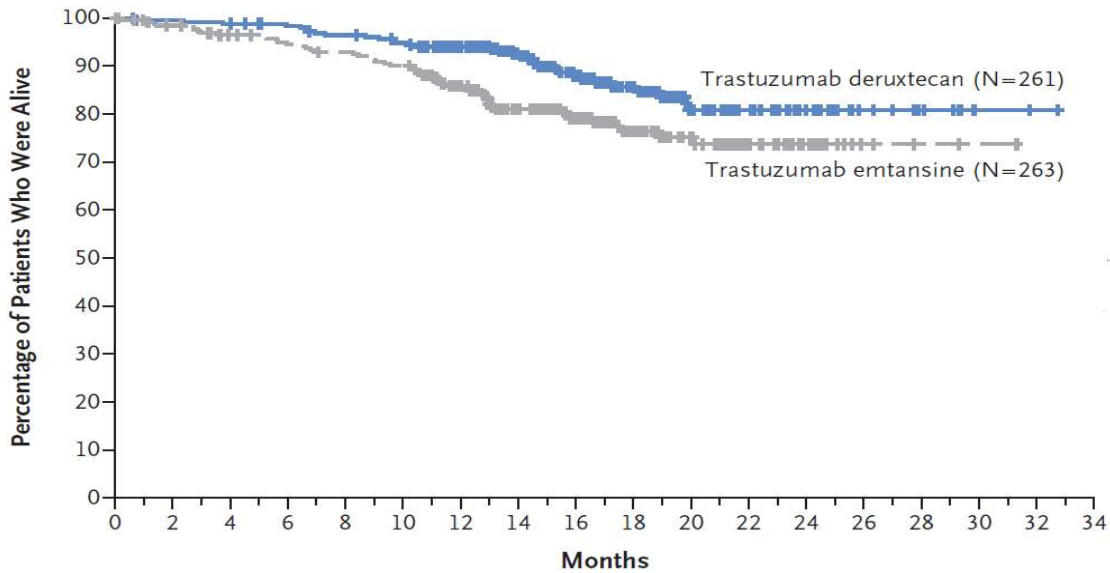


[그림] 신청품군과 대조군의 무진행 생존기간 Kaplan-Meier 곡선

- 2차 평가지표인 전체 생존기간, 객관적 반응률은 신청품군이 대조군 대비 유의하게 연장 또는 개선됨.
  - 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.

24) J. Cortés, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med 2022;386:1143-54.

25) 관찰기간 중앙값은 신청품군 16.2개월, 대조군 15.3개월임(cut-off date: 2021.5.21.)



[그림] 신청품군과 대조군의 전체 생존기간 Kaplan-Meier 곡선

- 객관적 반응률<sup>26)</sup>은 신청품군 79.7%, 대조군 34.2%로 신청품군의 반응률이 대조군 대비 더 높았음( $p < 0.0001$ )
- grade 3 이상의 약물 관련 부작용은 신청품군에서 45.1%, 대조군에서 39.8% 발생하였으며, 신청품군에서 가장 흔한 부작용은 호흡기 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.

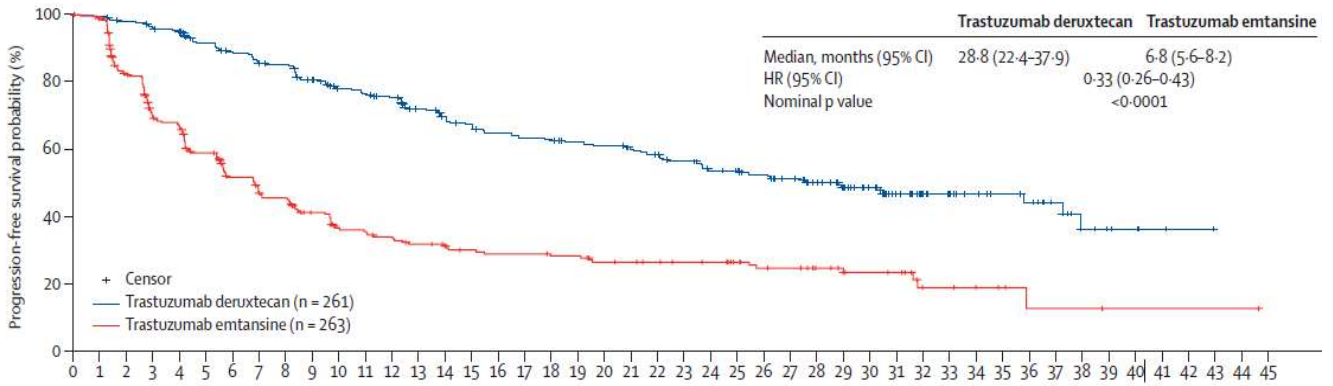
○ [DESTINY-Breast03\_update]<sup>27)</sup> 3상 임상(DESTINY-Breast03)의 추가 관찰 결과<sup>28)</sup>,

- 1차 평가지표인 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,  $p < 0.001$ )

26) ORR(overall response rate): CR(complete response) + PR(partial response)

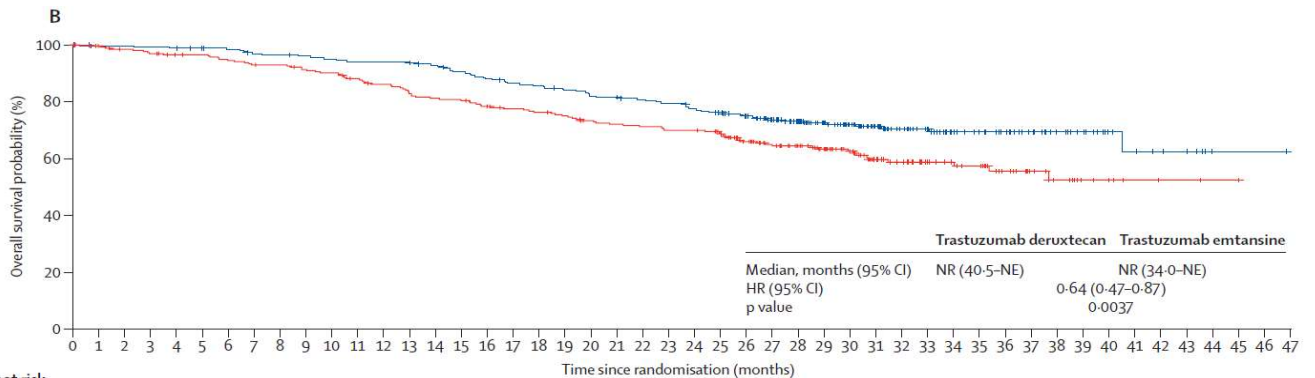
27) Sara A Hurvitz, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2023; 401: 105-17.

28) 관찰기간 중앙값은 신청품군 28.4개월, 대조군 26.5개월임(cut-off date: 2022.7.25.)



[그림] 신청품군과 대조군의 무진행 생존기간 Kaplan-Meier 곡선

- 2차 평가지표인 전체 생존기간, 객관적 반응률은 신청품군이 대조군 대비 유의하게 연장 또는 개선됨.
  - 전체 생존기간의 중앙값은 신청품군과 대조군 모두 도달하지 않았음 (HR 0.64, 95% CI 0.47-0.87, p=0.0037)



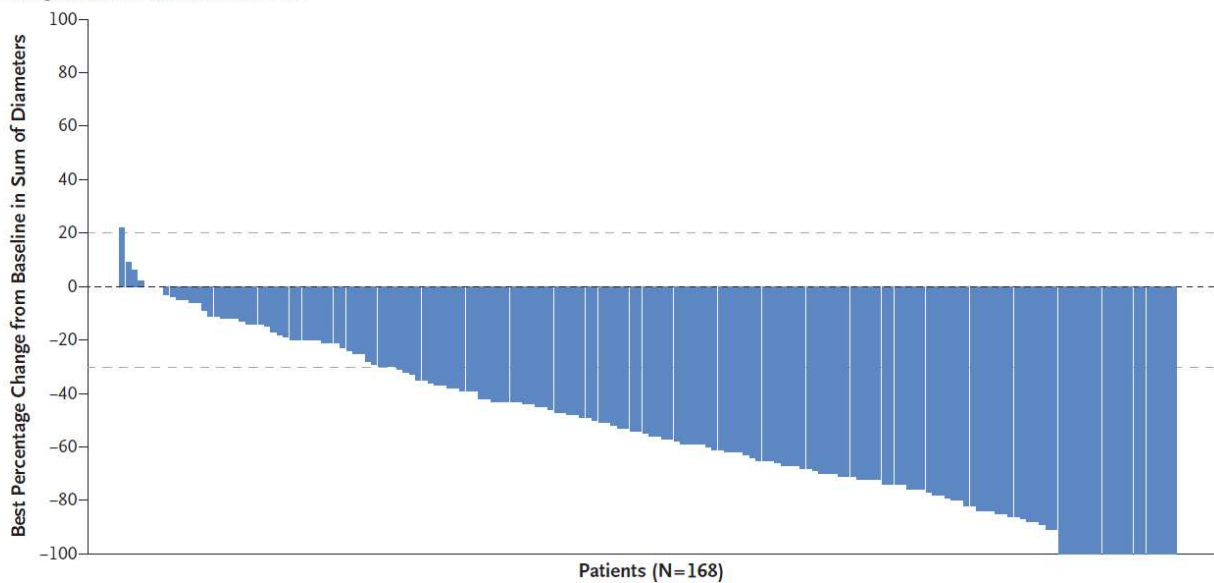
[그림] 신청품군과 대조군의 전체 생존기간 Kaplan-Meier 곡선

- 24개월차의 전체 생존비율은 신청품군 77.4%(95% CI, 71.7-82.1)이고, 대조군은 69.9%(95% CI, 63.7-75.2)임.
- 객관적 반응률은 신청품군 79%, 대조군 35%로 신청품군의 반응률이 대조군 대비 더 높았음(p<0.0001)
- 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.
  - 약물 관련 부작용으로 인한 중단은 신청품군 51명(20%), 대조군 17명 (7%)임.

○ [DESTINY-Breast01]<sup>29)</sup> 이전에 trastuzumab emtansine 투여한 전이성 HER2 양성 유방암 환자(n=184)를 대상으로 신청품 투여의 효과를 관찰한 two-part<sup>30)</sup>, 단일군, 다기관, 공개 2상 임상 결과<sup>31)</sup>,

- 투여기간 중앙값: 10개월(범위: 0.7-20.5개월)
- 1차 평가지표인 객관적 반응률(ORR: objective response)은 112/184(60.9%, 95% CI 53.4-68.0)이었음.
  - 완전 반응(complete response)은 6%, 부분반응(partial response)은 54.9%였음.

A Change from Baseline in Tumor Size



- 2차 평가지표는,
  - 질병조절률(disease control rate)<sup>32)</sup>은 97.3%(95% CI, 93.8-99.1%)
  - clinical-benefit rate<sup>33)</sup>는 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).

29) S. Modi, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2020;382:610-21.

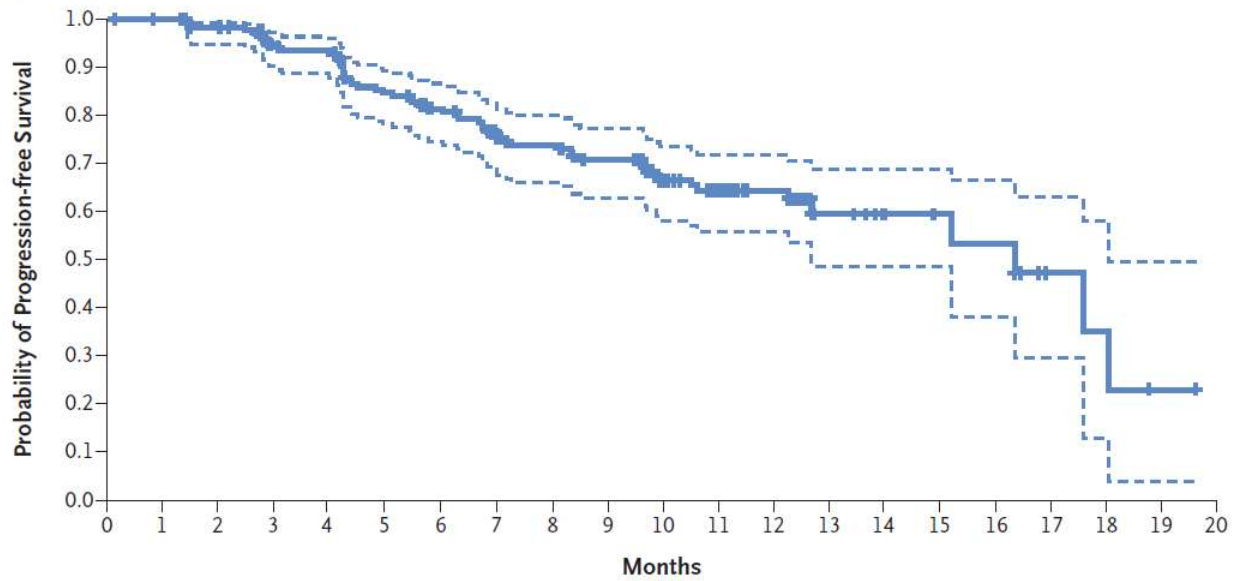
30) Part 1은 PK stage, dose-finding stage로 연속적으로 진행되었으며, PK stage는 3가지 용량(5.4mg/kg: 22명, 6.4mg/kg: 22명, 7.4mg/kg: 21명) 투여 후 PK 분석이 이루어졌고, dose-finding stage에서는 2가지 용량(5.4mg/kg: 28명 추가, 6.4mg/kg: 26명 추가) 투여 후에 최종 용량은 5.4mg/kg로 결정됨. Part 2는 Part 1의 5.4mg/kg 투여군에서 134명이 추가적으로 모집되어 진행함.

31) 관찰기간 중앙값은 11.1개월임(범위: 0.7-19.9)

32) 질병조절률(DCR: disease control rate): 반응률(response rate: complete response + partial response)과 안정반응률(stable-disease rate)를 합친 것

33) clinical-benefit rate(CBR): 반응률과 6개월 이상 지속되는 안정 반응 비율의 합.

**B Progression-free Survival**



No. at Risk 184 182 174 155 153 135 121 107 103 94 69 54 38 17 11 10 9 4 3 1 0

- 대부분의 환자가 1개 이상의 부작용을 보고했으며, 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%)]
  - 부작용으로 인한 투여 중단은 28명(15.2%)에서 발생함.

## ② 위암

○ [DESTINY-Gastric01]<sup>34)</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>35)</sup>으로 2개 국가, 66개 기관(일본: 48개 기관, 한국: 18개 기관)에서 무작위 배정한 공개 2상 임상 시험 결과,

- 1차 평가지표인 객관적 반응률(objective response)<sup>36)</sup>은 신청품군 51%(61/119), 대조군은 14%(8/56)으로 신청품군이 더 높은 반응률을 보임.(51% vs. 14%, p<0.001)
  - confirmed objective response<sup>37)</sup>의 비율은 신청품군 43%(51/119), 대조군 12%(7/56)였으며, median duration of confirmed objective response는 신청품군 11.3개월(95% CI: 5.6개월-NE), 대조군 3.9개월(95% CI: 3.0개월-4.9개월)임.

	신청품군(n=119)	대조군(n=56)
Objective response	51% (61/119)	14% (8/56)
[95% CI]	[42-61%]	[6-26%]
Complete response	9%(11)	0
Partial response	42%(50)	14%(8)
Stable disease	35%(42)	48%(27)
Progressive disease	12%(14)	30%(17)
Confirmed objective response	43% (51/119)	12% (7/56)
[95% CI]	[34-52%]	[5-24%]
Complete response	8%(10)	0
Partial response	34%(41)	12%(7)
Stable disease	43%(51)	50%(28)
Progressive disease	12%(14)	30%(17)

- 2차 평가 지표인 전체 생존기간 중앙값(overall survival)은 신청품군이 12.5개월, 대조군이 8.4개월로 신청품군이 대조군 대비 사망위험을 낮춤 (HR 0.59; 95% CI, 0.39-0.88; p=0.01)

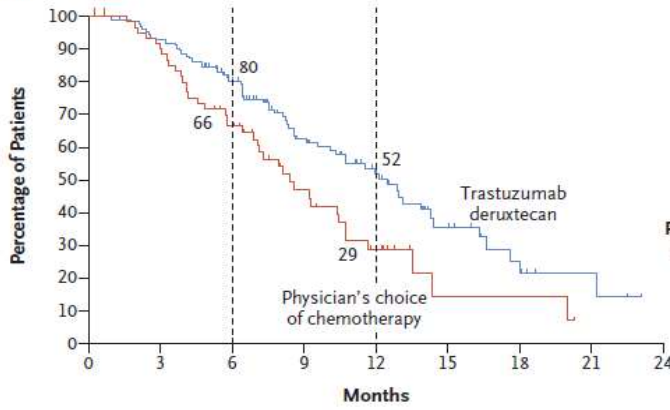
34) K. Shitara et al., Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. N Engl J Med 2020;382:2419-30.

35) 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)

36) Objective response = complete response + partial response

37) 객관적 반응이 4주 이상 지속되는 경우

**A Overall Survival**



	No. of Deaths/ No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) mo
<b>Trastuzumab Deruxtecan</b>	62/125	12.5 (9.6–14.3)
<b>Physician's Choice of Chemotherapy</b>	39/62	8.4 (6.9–10.7)

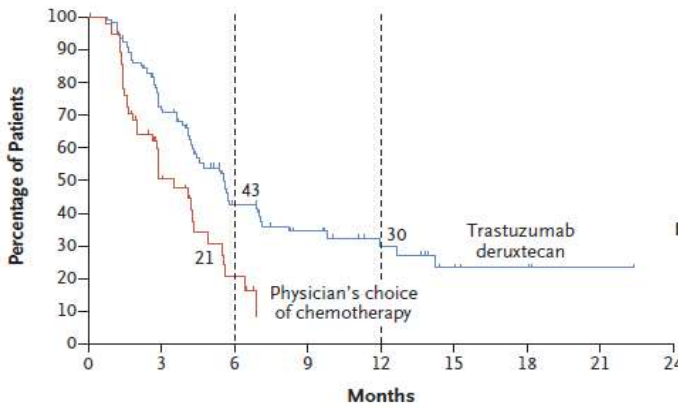
Hazard ratio for death, 0.59  
(95% CI, 0.39–0.88)  
P=0.01

**No. at Risk**

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Trastuzumab deruxtecan	125	115	88	54	33	14	7	3	0
Physician's choice of chemotherapy	62	54	37	19	10	2	2	0	0

- 무진행 생존기간 중앙값(progression-free survival)은 신청품군 5.6개월, 대조군이 3.5개월로 신청품군은 대조군 대비 질병 진행 위험도를 낮춤(HR 0.47; 95% CI, 0.31–0.71)

**B Progression-free Survival**



	No. of Events/ No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI) mo
<b>Trastuzumab Deruxtecan</b>	73/125	5.6 (4.3–6.9)
<b>Physician's Choice of Chemotherapy</b>	36/62	3.5 (2.0–4.3)

Hazard ratio for disease progression or death,  
0.47 (95% CI, 0.31–0.71)

**No. at Risk**

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Trastuzumab deruxtecan	125	82	35	20	12	5	3	1	0
Physician's choice of chemotherapy	62	19	5	0	0	0	0	0	0

- grade 3 이상의 약물 관련 부작용은 신청품군에서 75.2%, 대조군에서 43.5% 발생하였으며, 신청품군에서 가장 흔한 부작용은 호흡기 감소증(51%)이었고, 대조군은 빈혈(23%)이었음.
- ILD/pneumonitis는 신청품군에서 12명(10%) 발생하였고, 그 중 3명(%)이 grade 3 이상이었고, 대조군은 8명(3%) 발생하였음.
- 약물 관련 부작용으로 인한 중단은 신청품군 19명(15.2%), 대조군 4명(6.5%)임.

## (5) 학회 의견

### ① 유방암

- 관련 학회에 따르면<sup>38)</sup>, 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 HER2양성 전이성 유방암의 2차 치료로 우선 권고되는 약제이므로 급여가 필요하다는 의견임.
  - 신청품은 기존 치료제인 T-DM1과 동일한 항체약물복합제(ADC: antibody drug conjugate)이나, 구성 화학독성약물(payload)이 새로운 기전의 약제이며, 항체 비율(DAR: Drug antibody ratio)이 8로 기존 약제보다 2배 이상 높아 약물 전달력이 좋고, 유리된 화학독성약물이 표적 종양 세포 사멸 후에 인접한 종양 세포 사멸을 유도하는 효과도 있어 T-DM1 보다 우월한 항종양효과를 보인다는 의견임.

### ② 위암

- 관련 학회에 따르면<sup>39)</sup>, 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.

38) 한국유방암학회( ), 대한항암요법연구회( ), 대한중양내과학회( )

39) 대한소화기암연구학회( ), 대한위암학회( ), 대한항암요법연구회( ), 대한중양내과학회( )



## (6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- [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.

---

### ※ 관련근거

: 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조

### <진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제>

환자의 진료에 반드시 필요하다고 인정하는 약제는 다음 각 항의 어느 하나와 같다.

- ① 다음 각 목를 모두 만족하는 경우
    1. 대체 가능한 다른 치료법(약제포함)이 없는 경우
    2. 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 경우
    3. 희귀질환 등 소수의 환자집단을 대상으로 사용되는 경우
    4. 생존기간의 상당기간 연장 등 임상적으로 의미있는 개선이 입증된 경우
  - ② 기타 위원회가 환자의 진료에 반드시 필요하다고 평가하는 경우
-

## (7) 급여기준 검토결과

○ 제158차, 제159차 암질환심의위원회(2023년 5월 3일, 2023년 6월 14일)

9. 유방암(Breast Cancer)  
4. 고식적 항암화학요법(palliative chemotherapy)  
라. 투여단계: 2차 이상

연번	항암요법	투여대상
22	trastuzumab deruxtecan	trastuzumab과 taxane계에 모두 실패한 HER2 양성인 절제불가능한 또는 전이성 유방암 (수술후보조요법을 받는 도중 또는 투여 종료 후 6개월 이내 재발한 경우도 인정함)

3. 위암(Gastric Cancer)  
2. 고식적요법(palliative)  
다. 투여단계: 3차 이상

연번	항암요법	투여대상
1	trastuzumab deruxtecan	국소 진행성 또는 전이성 위 선암이나 위식도 접합부 선암 으로 다음의 조건을 모두 만족하는 경우 ① 이전에 trastuzumab + (fluorouracil 또는 capecitabine) + cisplatin 치료를 포함하여 2개 이상의 요법에 실패 ② HER2 과발현(IHC 3+ 또는 'IHC 2+이면서 FISH 또는 SISH 양성') 전이성 위 선암이나 위식도 접합부 선암 ③ ECOG 수행능력 평가(PS: Performance Status)가 0 또는 1

## (8) 제외국 등재 현황

- 신청품 A7 국가 중 5개국(미국, 일본, 이탈리아, 스위스, 영국)에 수재되어 있음
- 제외국 평가결과
  - ① 유방암: NICE, SMC, PBAC, CADTH 급여 권고
  - ② 위암: NICE, SMC, PBAC, CADTH 평가 결과 없음