

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

palbociclib 75,100,125mg

(입 란스캡슐75,100,125mg, 한국화이자제약(주))

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1캡슐 중 palbociclib 75,100,125mg

☐ **효능 효과 :**

- 이 약은 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 치료에 아래와 같이 병용함.
 - 폐경 후 여성에서 일차 내분비요법으로서 레트로졸과 병용 또는
 - 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 풀베스트란트와 병용

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2017년 제6차 약제급여평가위원회: 2017년 6월 8일

2017년 제8차 약제급여평가위원회: 2017년 7월 6일 [재평가]

- 암질환심의위원회 심의일: 2017년 1월 11일, 2017년 7월 12일

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

가. 평가 결과

□ 1차 심의 결과(2017년 제6차 약제급여평가위원회)

○ 비급여

- 신청품은 “호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 치료에 폐경 후 여성에서 일차 내분비요법으로서 레트로졸과 병용 또는 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 풀베스트란트와 병용”에 허가받은 약제로,
 - ‘일차 내분비요법으로서 레트로졸과 병용’에서 대체약제 대비 무진행생존기간 등 임상적 유용성의 개선이 인정되나, 경제성평가 결과 비용-효과적이지 않으므로 비급여함.
 - ‘내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 풀베스트란트와 병용’에서 대체약제 대비 임상적 유용성 개선 및 비용 효과성이 불분명하므로 비급여함.

□ 최종결과(2017년 제8차 약제급여평가위원회)

○ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 치료에 폐경 후 여성에서 일차 내분비요법으로서 레트로졸과 병용 또는 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 풀베스트란트와 병용”에 허가받은 약제로,
 - ‘폐경 후 여성에서 일차 내분비요법으로서 레트로졸과 병용’에서 대체약제 대비 무진행 생존기간 등 임상적 유용성의 개선이 인정되나, 경제성평가 결과 비용-효과적이지 않음.
 - 다만, 신청품은 정부가 중증질환 보장성 강화를 위해 도입한 위험분담제 적용대상에 해당하고, 제약사가 제시한 위험분담 유형(리펀드 방식)에 따른 경제성평가 결과와 중증 질환 보장성 강화 정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려시 비용 효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.
- ‘내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 풀베스트란트와 병용’은 상대적 임상적 유용성 개선 및 비용-효과성이 불분명하므로 약값 전액 본인 부담토록 함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 ‘호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 치료에 (1) 폐경 후 여성에서 일차 내분비요법으로서 레트로졸과 병용 또는 (2) 내분비 요법 후 질환이 진행된 여성에서 풀베스트란트와 병용’에 허가받은 약제로, letrozole, anastrozole, exemestane 등이 공고되어 있어 대체가능성 등을 고려시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 유방암 세포 분열의 신호전달 체계에 관여하는 cyclin dependent kinase 4/6를 억제하는 작용기전을 가진 경구제임¹⁾²⁾.
- 신청품은 cell-cycle의 G1-S phase transition을 차단함으로써 ER 양성 유방암의 세포 증식을 감소시키며, letrozole과 병용투여시 각 약물을 단독 투여 했을 때에 비해 Rb 인산화, 하위 신호전달 및 종양성장의 억제 증가가 입증되었음.
- 신청품은 교과서에³⁾⁴⁾⁵⁾ 수재되어 있으며, 임상진료 지침에서⁶⁾⁷⁾⁸⁾ 신청품+letrozole, 신청품 + fulvestrant 병용요법이 호르몬수용체-양성 환자의 내분비요법으로 추천되고 있음.
- **폐경 후 여성에서 일차 내분비요법으로서 레트로졸과 병용** 관련하여, 신청품 포함 병용 요법은 letrozole 대비 무진행생존기간 등에서 임상효과의 개선을 보임.
- **[PALOMA-1]**⁹⁾ 12개월 이내 letrozole을 투여받았거나 진행성 유방암에 대한 치료 경험이 있는 환자를 제외한 에스트로겐 수용체 양성 및 HER2 음성인 진행성, 전이성 유방암 환자(n=165)를 대상으로 palbociclib+letrozole 병용투여군, letrozole 단독투여군으로 1:1 무작위배정, open label, 1/2상 임상시험을 수행한 결과,
 - ✓ 무진행생존기간(mPFS)은 palbociclib+letrozole 병용투여군 20.2개월로 letrozole 단독 투여군 10.2개월 대비 유의한 개선을 보임(HR 0.488, 95%CI 0.319-0.749; p=0.0004).
 - ✓ 전체생존기간(mOS)은 palbociclib+letrozole 병용투여군 37.5개월, letrozole 단독투여군 33.3개월로, 두 군간 유의한 차이는 없었음(HR 0.813, 95%CI 0.492-1.345; p=0.42)¹⁰⁾.
 - ✓ palbociclib+letrozole 병용투여군에서 가장 빈번하게 보고된 치료관련 이상반응은 호중구 감소(75.7%), 백혈구 감소증(43.4%), 피로(41.0%), 빈혈(34.9%) 등이며, letrozole 단독 투여군에서는 피로(23.4%)였음.
- **[PALOMA-2]**¹¹⁾ 12개월 이내 non-steroidal aromatase inhibitor을 투여 받았거나 진행성 유방암에 대한 치료 경험이 있는 환자를 제외한 에스트로겐 수용체 양성 및 HER2 음성인 진행성, 전이성 유방암 환자(n=666)를 대상으로 plabociclib+letrozole 병용투여군, letrozole 단독투여군으로 2:1 무작위배정, 이중맹검, 3상 임상시험을 수행한 결과,

- ✓ 무진행생존기간(mPFS)은 palbociclib+letrozole 병용투여군 24.8개월로 letrozole 단독투여군 14.5개월 대비 유의한 개선을 보임(HR 0.58, 95%CI 0.46-0.72, $p<0.001$).
- ✓ 전체생존율(OS) 분석은 프로토콜에 따라 390건의 사망례가 발생한 시점에서 시행될 예정으로, 아직 보고되지 않았음.
- ✓ 가장 빈번하게 발생한 grade 3 또는 4 이상반응은 호중구감소(palbociclib+letrozole 병용투여군 66.45% vs. letrozole 단독투여군 1.4%), 백혈구감소증(24.8% vs. 0%), 빈혈(5.4% vs. 1.8%), 피로(1.8% vs. 0.5%)였음.
 - 발열성 호중구 감소증은 palbociclib+letrozole 병용투여군에서만 발생(1.8%)하였음.
- 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 풀베스트란트와 병용 관련하여, 신청품 포함 병용요법은 fulvestrant¹²⁾ 대비 무진행생존기간 등에서 임상효과의 개선을 보임.
 - [PALOMA-3]¹³⁾ 호르몬 수용체-양성 및 HER2-음성인 진행성, 전이성 유방암 환자로 보조 요법(폐경 후 여성의 경우 아로마타제 억제제, 폐경 전 또는 이행기 여성의 경우 타목시펜) 중 또는 완료 후 12개월 이내에 진행 또는 질병이 진행성/전이성 유방암에 대한 이전 치료(폐경 후 여성의 경우 아로마타제 억제제, 폐경 전 또는 이행기 여성의 경우 내분비 요법) 중 또는 종료 후 1개월 이내에 진행된 환자(n=521)를 대상으로 palbociclib + fulvestrant 병용투여군, fulvestrant 단독투여군으로 2:1 무작위배정, 이중맹검 3상 임상 시험을 수행한 결과,
 - ✓ 무진행생존기간(mPFS)은 palbociclib+fulvestrant 병용투여군 9.5개월로 fulvestrant 단독투여군 4.6개월 대비 유의한 개선을 보임(HR 0.46, 95%CI 0.36-0.59, $p<0.0001$).
 - ✓ 전체생존율(OS) 분석은 프로토콜에 따라, 아직 보고되지 않았음.
 - ✓ 가장 빈번하게 발생한 grade 3 또는 4 이상반응은 호중구감소(palbociclib+fulvestrant 병용투여군 62.0% vs. fulvestrant 단독투여군 0.6%), 백혈구감소증(25.3% vs. 0.6%), 빈혈(2.6% vs. 1.7%), 혈소판 감소증(2.3% vs. 0%) 었음.
 - 발열성 호중구 감소증은 두 군 모두 0.6% 발생하였음.
- 관련 학회의견에 따르면¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾, 신청품은 허가임상시험을 통해 HR+/HER2- 진행성, 전이성 유방암의 치료에 치료 차수나 나이, 이전 치료 등에 상관없이 유의한 무진행 생존기간의 연장을 입증한 약제로, 오랫동안 치료방법의 개선이 없었던 HR+/HER2- 진행성 및 전이성 유방암환자들의 신약에 대한 치료 접근성 향상이 요구됨.

○ 비용 효과성

① 일차 내분비요법으로서 레트로졸과 병용

- 교과서 및 가이드라인, 급여기준, 학회의견 등을 고려하여, ‘폐경 후 여성에서 일차 내분비요법으로서 레트로졸과 병용’에서는 letrozole, anastrozole, tamoxifen을 대체약제로 선정함.
- 신청품 포함 요법은 대체약제(letrozole)와의 직접비교임상시험에서 무진행생존기간이 유의하게 개선되었으며, 대체약제 대비 소요비용이 고가로 경제성평가 대상에 해당함.
- 1주기(28일) 투약비용은 신청품 포함 요법이 (실제가) ■■■■■원, (표시가) ■■■■■원이고, 대체약제는 ■■■■■원임¹⁸⁾.
 - 신청품의 1주기(28일) 투약비용은 (실제가) ■■■■■원 (표시가) ■■■■■원임
- 신청품은 위험분담제 적용대상¹⁹⁾이고, 신청품의 경제성평가 검토 결과 ICER는 표시가 기준 ■■■■■원/QALY이고, 제시한 위험분담제안(환급형)에 따른 경제성평가 분석 결과는 ■■■■■원/QALY임.

② 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 풀베스트란트와 병용

- 교과서 및 가이드라인, 급여기준, 학회의견 등을 고려하여, ‘내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 풀베스트란트와 병용’에서는 letrozole, anastrozole, exemestane, exemestane+everolimus, tamoxifen을 대체약제로 선정함.
- 신청품 포함 요법은 대체약제 대비 임상적 유용성 개선이 불분명하고 비용-효과성에 관한 자료가 제출되지 않아 확인이 곤란함.

○ 재정영향²⁰⁾

① 일차 내분비요법으로서 레트로졸과 병용

1) 위험분담 미적용 기준

- 해당 적응증의 환자수는 약 ■■■■명²¹⁾이고, 제약사 제출 예상 사용량²²⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²³⁾은 1차년도 약 ■■■■억원, 3차년도 약 ■■■■억원이 되며, 신청품은 대체가능요법인 letrozole 단독투여와 병용 투여하는 요법으로, 대체가능요법의 대체로 재정소요금액은 연도별 절대재정소요금액만큼 증가할 것으로 예상됨.

2) 위험분담 적용 기준

- 해당 적응증의 환자수는 약 ■■■■명²¹⁾이고, 제약사 제출 예상 사용량²²⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²³⁾은 1차년도 약 ■■■■억원, 3차년도 약 ■■■■억원이 되며, 신청품은 대체가능요법인 letrozole 단독투여와 병용 투여하는 요법으로, 대체가능요법의 대체로 재정소요금액은 연도별 절대재정소요금액만큼 증가할 것으로 예상됨.

※ 신청품의 대상환자수, 투여일수, 시장점유율 등에 따라 재정소요금액은 변동될 수 있음.

② 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 폴베스트란트와 병용

- 해당 적응증의 환자수는 약 ■■■명²⁴⁾이고, 제약사 제출 예상 사용량²⁵⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁶⁾은 신청가격 기준 1차년도 약 ■■■억원, 3차년도 약 ■■■억원임²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾.

※ 신청품의 대상환자수, 투여일수, 시장점유율 등에 따라 재정소요금액은 변동될 수 있음.

○ 제외국 등재현황

- 신청품은 미국, 독일, 이태리, 스위스, 영국에 등재되어 있음.

Reference

- 1) Finn, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. Breast Cancer Res 2009;11:R77
- 2) Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10e
- 3) The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 3e (2016)> Chapter 28. Metastatic Breast Cancer
- 4) Current Medical Diagnosis & Treatment 2017> Chapter 17. Breast Disorders
- 5) The Washington Manual® Hematology and Oncology Subspecialty Consult, 4e (2016)> Chapter 20. Breast Cancer
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (version 2. 2017)
- 7) Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline (2016)
- 8) 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3) (2017)
- 9) Richard S Finn et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of estrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):25-35.
- 10) 전체 생존기간에 대한 추가 분석 결과(Richard S Finn et al. (2017), 2016.12 data cut off) 전체 생존기간 중앙값은 letrozole+palbociclib군 37.5개월(95%CI 31.4, 47.8), letrozole군 34.5개월(95%CI 27.4, 42.6)으로 유의한 차이를 보이지 못함(HR 0.897, 95%CI 0.623, 1.294, p=0.281)
- 11) Richard S. Finn et al., Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med 2016; Nov 17;375(2):1925-1936.
- 12) 비급여 약제 (2007년 결정신청 되었으나, 2008년 제12차 약제급여평가위원회 심의 결과 비급여로 평가되었음)
- 13) Turner NC et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):209-19.
- 14) 한국유방암학회()
- 15) 한국임상암학회()
- 16) 대한암학회()
- 17) 대한항암요법연구회()
- 18)
- 19) 약제의 결정 및 조정기준[별표2] 약제 제조업자·수입업자가 이행할 조건의 적용대상 및 유형 (제7조 제3항 관련)
- 20) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

- 21) [Redacted]
- 22) 제약사제출 예상 사용량 ([Redacted])
- 23) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가
- 24) [Redacted]
- 25) 제약사제출 예상 사용량 ([Redacted])
- 26) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가
- 27) [Redacted]
- 28) [Redacted]
- 29) [Redacted]