

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

Fulvestrant 250mg/5ml

(파슬로덱스주, 한국아스트라제네카)

제형, 성분·함량 :

- 1ml중 fulvestrant 50mg (5ml/관)
- 무색에서 노란색의 맑은 점성액이 들어있는 프리 필드 시린지 (pre-filled syringe)

효능 효과 :

- 에스트로겐 수용체 양성의 폐경기 이후 여성으로서 항에스트로겐과 비스테로이드 성 아로마타제 저해제 투여 후 질병이 재발된 국소 진행성 또는 전이성 유방암

약제 급여 평가 위원회 심의 일

2008년 제5차 약제급여평가위원회 : 2008년 4월 25일

2008년 제12차 약제급여평가위원회 : 2008년 9월 26일 [재평가]

- 암질환심의위원회 심의일 : 2008년 3월 5일

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

가. 평가 결과

1차 심의결과(2008년 5차 약제급여평가위원회)

비급여

- 신청품은 허가범위인 항에스트로겐과 비스테로이드성 AI 투여후 재발한 진행성, 전이성 유방암 환자에서 3차 이상으로 사용 가능한 호르몬 요법과의 상대적인 임상적 유용성에 대한 근거가 부족하고 가격이 고가로 비용 효과성이 불분명하므로 비급여 함.

재평가 심의결과(2008년 제12차 약제급여평가위원회)

비급여

- 신청품은 허가범위인 항에스트로겐과 비스테로이드성 AI 투여후 재발한 진행성, 전이성 유방암 환자에서 3차 이상의 사용에 있어서 상대적인 임상적 유용성의 근거가 부족하고, 가격이 고가로 비용 효과성이 불분명하므로 비급여 함.

나. 평가 내용

진료상 필수 여부

- 신청품 허가증 상의 적응증에 해당하는 진행성, 전이성 유방암 환자에 대하여 exemestane 또는 megestrol acetate가 현재 급여 기준(건강보험심사평가원 공고 2007-7호, '07.11.19)으로 인정되고 있으므로, 대체 가능성을 고려시 진료상 반드시 필요한 약제에 해당되지는 않음.

임상적 유용성

- 신청품은 약리학적으로 다른 선택적 에스트로겐 수용체 조절자(SERM)와는 달리 순수한 항에스트로겐 작용이 있으며¹⁾, 에스트로겐 수용체 양성의 폐경기 이후 여성에게 권장되는 호르몬 요법 중 하나로 제시되어 있음²⁾³⁾.
- 가이드라인에는 호르몬 치료단계에 대해 명시된 권장 사항을 제시하지 않거나⁴⁾ 신청품을 2차 호르몬 요법제로 언급하고 있으며³⁾, 국내 허가사항(3차) 환자군을 대상으로 한 임상자료는 검색되지 않음.
 - 제약사에서 2번 이상 호르몬 치료(adjuvant and/or palliative)에 실패한 환자에 대한 단독 시험 자료를 초록(포스터발표)⁵⁾으로 추가 제출하여 적정성 평가가 어려우며, 전체 대상 환자 중 허가범위 대상 환자는 약 60%에 해당하는 자료임.
 - 전체 대상 환자가 허가범위 대상 환자인 임상 자료가 없어, 단독 임상연구(phase II) 중 신청품의 허가 범위 대상 환자에 대한 subgroup 분석시, 신청품의 반응율(CB:28.6%)⁶⁾은 exemestane에 비해(CB:38.3%⁷⁾, 54.8%⁸⁾) 낮았으나, 이에 대해 상대적 임상적 유용성을 평가할 수 있는 적절한 간접 비교자료를 제출하지 않았음.

- 2차 투여시 exemestane과의 우월성 입증 직접비교 임상시험 결과(2차 이상) median TTP(각각 3.7개월), overall response rate, clinical benefit rate에서 신청품의 우월성을 입증하지 못했음⁹⁾.
- 신청품과 tamoxifen의 1차 투여 결과(double-blind RCT) 신청품은 tamoxifen과 비교하여 열등하였고(ITT 분석)¹⁰⁾, 신청품 또는 anastrozole를 2차로 투여한 3상 임상시험의 메타분석에서 신청품은 anastrozole 대비 비열등하였음¹¹⁾.

○ 비용 효과성

- 신청품은 에스트로겐 수용체 양성의 폐경기 이후 여성에게 권장되는 호르몬 요법 (anastrozole, letrozole, exemestane, fulvestrant, megestrol acetate, androgen 등) 중 하나로, 호르몬 치료단계에 대해 명시된 권장 사항은 제시되지 않으므로²⁾⁴⁾¹²⁾, 신청품의 허가사항에 따라 급여기준상 동등한 위치에 있는 약제이고¹³⁾ 학회에서 대체 가능한 약제로 제시된¹⁴⁾ exemestane이 대체가능약제 및 비교 약제임
- 항암제 사용과 호르몬 요법제의 사용 대상 환자군에 차이가 있고¹⁵⁾ 호르몬제와 화학요법제 사이에 치료 순서상 차이가 있으나¹⁶⁾, [REDACTED] 모형에 이용된 가정의 임상적 근거가 제시되지 않았으므로 ‘[REDACTED]’은 수용하기 어려움.
- 제약사에서 추정한 exemestane의 연간 환자수([REDACTED]명)는 대상 환자가 365일간 약제를 투여한다고 가정한 것으로 median TTP(3개월)¹⁷⁾를 고려시 과소 추정될 가능성 이 있으며, 실제 exemestane의 청구 환자수와 차이가 있으므로¹⁸⁾, [REDACTED]은 수용하기 어려움.
- 또한, 경제성 평가 보고서에서 효과 추정에 사용한 문헌자료에 따르면, 신청품 이후 투여하도록 가정한 항암화학요법의 5년(60개월) 생존율은 20%이상¹⁹⁾으로, [REDACTED] 모형의 5년 생존율 [REDACTED]%(신청품 포함군) 및 [REDACTED]%(신청품 비포함 비교군)과 비교할 때, 제시된 모형은 현실을 충분히 반영하지 않는 것으로 사료됨.
- median TTP(3개월)¹⁷⁾ 기준으로 신청품의 투약비용은 [REDACTED] 원이며, exemestane의 투약비용인 [REDACTED]원에 비하여 고가임
- 신청품과 exemestane을 비교한 경제성 평가 보고서(항암화학요법 제외)에 제시된 비용-효용분석 결과 ICER([REDACTED])는 [REDACTED] 원([REDACTED])으로 비용 효과성이 불분명 함.
 - 모형에 포함된 효과변수([REDACTED])를 추출한 문헌의 대상환자군 사이에 이질성이 존재하나(호르몬 요법제의 이전치료비율, 대상환자의 포함제외기준 등), 추출된 자료를 산술평균하여 모형에 대입하는 것은 모형의 불확실성을 더욱 크게 할 수 있음.

○ 재정 영향

- 신청품 투여 대상 환자수²⁰⁾를 추정한 결과, 1차년도(2009)에는 [REDACTED]명, 3차년도(2011)

에는 █ 명으로 증가할 것으로 예상됨.

- 신청품의 예상재정소요금액(약제비)은 도입후 1차년도에 약 █ 원 및 3차년도에 약 █ 원으로 예상되며²¹⁾, exemestane을 대체할 경우, 재정증가액(약제비)은 1차년도에 약 █ 원 및 3차년도에 약 █ 원이 증가할 것으로 예상됨.
- 또한, 신청품 도입후, 해당 약제의 총 비용이 보험재정에 추가 된다는 학회의견¹⁵⁾을 고려할 경우, 신청품의 도입후(추가) 연간 예상 재정 증가액은 신청품의 예상재정소요금액과 동일한 약 █ 원(1차년도)에서 약 █ 원(3차년도)이 증가할 것임.
- 아울러, 임상 진료지침(NCCN), 외국 허가사항 등 고려시, 신청품의 2차 치료가 추가될 가능성이 있으며, 이로 인해 재정이 추가로 증가될 가능성이 있음.

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 미국, 프랑스, 독일, 이태리, 스위스, 영국 등에 등재되어 있으며, 허가 및 급여는 2차임²²⁾.

Reference

- 1) 유방학. 한국유방암학회편 (제2판, 2005)
- 2) EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY(ESMO) Clinical Recommendations : May 2007 ; Vol,18, Supplement No.2
- 3) National Cancer Institute(2007) Breast Cancer treatment (PDQ) [Stage IIIB, Inoperable IIIC, IV, Recurrent, and Metastatic Breast Cancer](#).
- 4) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology V.2 2008
- 5) Breast Cancer Res Treat. 2003;82(suppl1):S104: 3차 투여 환자 비율(63.2%, 43명)
- 6) J.N. Ingle. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy : North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. J Clin Oncol. vol 24, No 7. March 1 (2006)
- 7) 항에스트로겐 및 non-steroidal AI를 투여하고 질병이 진행된 환자(N=60)를 대상으로 exemestane을 투여한 결과, 반응율은 CR 3.3%, PR 16.6%, SD 18.3%, PD 61.6% (CB: 38.3%), median TTP는 3.2개월(range 3.303-3.37), median OS는 17.4개월(range 16.14-18.66)이었음 (C Gennatas et al. Third-line Hormonal treatment with exemestane in post menopausal patients with advanced breast cancer progressing on letrozole or anastrozole. A phase II trial conducted by the hellenic group of oncology (HELGO). Tumori 92:13-17,2006)
- 8) 항에스트로겐 및 non-steroidal AI를 투여하고 질병이 진행된 환자(N=33)를 대상으로 exemestane을 투여한 결과, 반응율은 CR 2%, PR 13%, SD 38%, PD 39% (CB: 54.8%), median TTP는 3.2개월이었음 (Y.S.Chin et al. Exemestance after non-steroidal aromatase inhibitors for post-menopausal women with advanced breast cancer. The breast. 16, 2007. 436-439
- 9) Chia S. et al. J Clin Oncol. 2008 Apr 1;26(10):1664-70. Epub 2008 Mar 3.
- 10) J Clin Oncol 22:1605-1613(2004)
- 11) European Journal of Cancer 39 (2003) 1228-1233
- 12) 한국 유방암학회 2006년 치료 권고안
- 13) 유방암. 항암제기준고시(2007.11.20)
- 14) 대한항암요법연구회(대항암 2007-19호, 2007.12.11)

- 15) 한국유방암학회 (한유학 제2007-1231호, 2008.1.3)
- 16) 호르몬 요법제 실패 후, 화학요법제 사용이 권고, NCCN 가이드라인(2008. v.2)
- 17) J Clin Oncol 24;1952-1056, 2006
- 18) 유방암(C50)을 주상병으로 분석함.
- 19) Mattioli et al., Long-survival in responding patients with metastatic breast cancer treated with doxorubicin-docetaxel combination. A multicentre phase II trial. Anticancer Research 24:3257-3262 (2004)
- 20) ① 2008년 우리나라 여성 인구수(약 2400만명, 통계청); 우리나라 유방암 유병율(19세 이상 3.17/1000, 19세 이상 인구비율: 75.8%, 국민건강영양조사(2005)); 2008년 환자수 산출(증가율 12.3%, 2006년 유방암학회연구);
 ② 유방암 stage IIIb,c, IV 환자비율 6.9%, 폐경후 여성 비율 40%, ER양성율60.6%, (유방암학회, June 2006, vol9. no2, journal of breast cancer)
 ③ tamoxifen 1차 실패율 74.8%(JCO 2004 22:1605-13);
 ④ AI 2차 치료실패율 84%(JCO 2002 20:3386-95);
 ⑤ 전년대비증가율 12.3%(2006년 유방암학회연구)
 ⑥ 제약사제시 시장점유율(2009~2011, █%)
- 21) 제5차 급여평가위원회 평가시 제시된 재정영향 분석자료에서 연간 유방암 환자수를 약 7만여명으로 추정(제약사 제시자료 근거) 하였으나, 유방암 유병율 근거자료(국민건강영양조사, 2005)를 추가 분석한 결과, 해당 유병율(3.17명/1000명, 분모모수는 여성인구)은 19세 이상에 해당하는 수치로, 여성 인구 중 19세 이상(조사결과 내 19세 이상 인구비율: 75.8%)에 적용하여 연간 유방암 유병환자수를 추정함. 대상환자수에 제약사 제시 시장점유율(2009~2011, █%)을 적용하여 대체 증감액을 산출함
- 22) 프랑스, 독일 : 에스트로겐 수용체 양성의 폐경기 여성으로, adjuvant antiestrogen therapy 이후 혹은 치료중에 질병이 재발했거나, oestrogen 치료중에 질병의 진행이 일어난 국소 진행성 혹은 전이성 유방암 치료
 스위스 : 자연적 혹은 유도된 폐경기 이후의 에스트로겐 수용체 양성의 여성으로 호르몬 치료후 질병이 진행된 국소 진행성 혹은 전이성 유방암 치료
 영국 : 에스트로겐 수용체 양성의 폐경기 이후 여성으로서, 항에스트로겐 보조요법 후 질병이 재발된 국소 진행성 또는 전이성 유방암, 항에스트로겐 치료 후 질병이 진행된 유방암
 미국 : 항에스트로겐 요법 후에 질병이 진전된 폐경기 이후 여성의 유방암 환자로서 호르몬 수용체 양성인 환자의 치료