

약제 급여 평가 위원회 평가 결과

Fulvestrant 250mg/5ml

(파슬로텍스주, 한국아스트라제네카)

☐ **제형, 성분·함량 :**

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

☐ **효능 효과 :**

- 에스트로겐 수용체 양성인 폐경기 이후 여성으로서 항에스트로겐과 비스테로이드성 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(신청자의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

□ 1차 심의결과(2008년 5차 약제급여평가위원회)

○ 비급여

- 신청품은 허가범위인 항에스트로젠과 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 항에스트로젠과 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 에스트로젠 수용체 조절자(SERM)와는 달리 순수한 항에스트로젠 작용이 있으며¹⁾, 에스트로젠 수용체 양성 폐경기 이후 여성에게 권장되는 호르몬 요법 중 하나로 제시되어있음²⁾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 반응을 (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 양성 폐경기 이후 여성에게 권장되는 호르몬 요법(anastrozole, letrozole, exemestane, fulvestrant, megestrol acetate, androgen 등) 중 하나로, 호르몬 치료단계에 대해 명시된 권장 사항은 제시되지 않으므로²⁴⁾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⁾, 모형에 이용된 가정의 임상적 근거가 제시되지 않았으므로 ' '은 수용하기 어려움.
- 제약사에서 추정한 exemestane의 연간 환자수(명)는 대상 환자가 365일간 약제를 투여한다고 가정한 것으로 median TTP(3개월)¹⁷⁾를 고려시 과소 추정될 가능성이 있으며, 실제 exemestane의 청구 환자수와 차이가 있으므로¹⁸⁾, '은 수용하기 어려움.
- 또한, 경제성 평가 보고서에서 효과 추정에 사용한 문헌자료에 따르면, 신청품 이후 투여하도록 가정한 항암화학요법의 5년(60개월) 생존율은 20%이상¹⁹⁾으로, 모형의 5년 생존율 %(신청품 포함군) 및 %(신청품 비포함 비교군)과 비교할 때, 제시된 모형은 현실을 충분히 반영하지 않는 것으로 사료됨.
- median TTP(3개월)¹⁷⁾ 기준으로 신청품의 투약비용은 원이며, exemestane의 투약비용인 원에 비하여 고가임
- 신청품과 exemestane을 비교한 경제성 평가 보고서(항암화학요법 제외)에 제시된 비용-효용분석 결과 ICER()는 원()으로 비용 효과성이 불분명함.
- 모형에 포함된 효과변수()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 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 추가 될 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. Exemestane 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 양성인 폐경기 여성으로, adjuvant antioestrogen therapy이후 혹은 치료중에 질병이 재발했거나, oestrogen 치료중에 질병의 진행이 일어난 국소 진행성 혹은 전이성 유방암 치료

스위스 : 자연적 혹은 유도된 폐경기 이후의 에스트로겐 수용체 양성인 여성으로 호르몬 치료후 질병이 진행된 국소 진행성 혹은 전이성 유방암 치료

영국 : 에스트로겐 수용체 양성인 폐경기 이후 여성으로서, 항에스트로겐 보조요법 후 질병이 재발된 국소 진행성 또는 전이성 유방암, 항에스트로겐 치료 후 질병이 진행된 유방암

미국 : 항에스트로겐 요법 후에 질병이 진단된 폐경기 이후 여성의 유방암 환자로서 호르몬 수용체 양성인 환자의 치료