

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

abemaciclib 50mg, 0.1g, 0.15g

(버제니오정 50,100,150밀리그램, 한국릴리(유))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 50mg: 1정 중 abemaciclib 50mg
- 0.1g: 1정 중 abemaciclib 0.1g
- 0.15g: 1정 중 abemaciclib 0.15g

☐ **효능 효과:**

- 호르몬 수용체 (HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용.
- 내분비 요법 후 질병이 진행된 호르몬 수용체 (HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 여성의 치료에 플베스트란트와 병용.

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2020년 제3차 약제급여평가위원회: 2020년 3월 3일~3월 4일

- 암질환심의회 심의일: 2019년 9월 4일

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

가. 평가 결과

- 신청품은 “호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2 (HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 이후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법에 아로마타제 억제제와 병용요법”, “내분비 요법 후 질병이 진행된 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 여성의 치료에 풀베스트란트와 병용요법”에 허가받은 약제로,
 - 신청품은 비교약제(palbociclib+letrozole 병용요법 또는 exemestane+everolimus 병용요법) 대비 임상적 유용성이 최소 비열등 이상에 해당하나, 소요비용이 고가임.
 - 다만, 신청품은 정부가 중증질환 보장성 강화를 위해 도입한 위험분담제 적용 대상에 해당하고 위험분담 유형에 따른 경제성 평가 결과 또는 비용 비교 시 비용 효과성이 인정되므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “호르몬 수용체 (HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용” 및 “내분비 요법 후 질병이 진행된 호르몬 수용체 (HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 여성의 치료에 풀베스트란트와 병용”에 허가받은 항암제로 현재 palbociclib+letrozole, exemestane+everolimus 등이 공고¹⁾되어 있어 대체가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 유방암 세포 분열의 신호전달 체계에 관여하는 cyclin dependent kinase 4/6 (이하 CDK 4/6)를 억제하는 작용기전의 CDK4/6 inhibitor 표적항암제임²⁾.
 - Cyclin D-Cyclin 의존 키나아제(Cyclin-dependent kinase, CDK) 4/6- CDK4 억제제(INK4)-망막모세포종(Retinoblastoma, Rb)는 세포주기의 G1-S 체크포인트를 통해 세포주기의 진행을 조절함. 이러한 세포 내 신호 전달경로를 표적으로 하는 것이 세포 성장을 강력하게 억제하고 내분비요법에 대한 저항성을 야기하는 회피 경로(Escape)의 활성화를 막을 수 있음.
- 신청품은 교과서³⁾⁴⁾⁵⁾ 및 임상진료지침⁶⁾⁷⁾⁸⁾에서 호르몬수용체(HR)-양성 및 HER2-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 여성 환자에게 사용하도록 추천됨.
 - NCCN 진료지침⁹⁾에 따르면, first-line therapy의 preferred regimen으로서 아로마타제 억제제+CDK4/6억제제 병용요법, fulvestrant±비스테로이드성 아로마타제억제제 병용요법, fulvestrant+CDK4/6억제제 병용요법을 category 1로 권고하고 있음. 그 외 anastrozole, letrozole, tamoxifen, toremifene, exemestane 단독요법은 category 2A로 권고함. Second-line 및 subsequent-line therapy의 preferred regimen으로서 이전에 CDK4/6억제제를 투여받지 않은 경우 fulvestrant+CDK4/6억제제 병용요법을 category 1로 권고하고 있고, 그 외 everolimus와 내분비요법(exemestane, fulvestrant, tamoxifen) 병용요법, anastrozole, letrozole, tamoxifen, toremifene, exemestane 단독요법은 category 2A로 권고함.

① 폐경 후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용

- [MONARCH-3]¹⁰⁾ HR-양성, HER-2음성인 국소 재발 또는 전이성 유방암환자로 18세 이상 폐경 후 여성환자(신청품+NSAI¹¹⁾병용군 328명 vs 위약+NSAI병용군 165명)을 대상으로 한 다기관, 이중 눈가림, 3상 무작위배정 임상시험 결과,
 - 1차 결과변수인 무진행 생존기간에서 신청품+NSAI병용군의 무진행 생존기간 hazard

ratio는 0.54(95% CI: 0.41-0.72, $p=0.000021$)로서 위약+NSAI병용군 대비 통계적으로 유의한 차이를 나타냄(위약+NSAI병용군 14.7개월 vs 신청품+NSAI군 not reached)

✓ 객관적 반응률(objective response rate, ORR)은 신청품+NSAI 병용군에서 48.2%(95% CI: 42.8%-53.6%), 위약+NSAI병용군에서 34.5%(95% CI: 27.3%-41.8%)였음.

■ 가장 빈번한 이상반응은 신청품군에서 설사, 호중구 감소증, 피로, 오심이었으며 신청품군의 41.3%가 호중구 감소증을 경험함. 설사의 경우, 대부분 낮은 등급의 이상반응이었음(신청품군 1등급: 44.6%, 2등급: 27.2%) vs 위약군 1등급: 21.7%, 2등급: 6.8%)

- [MONARCH-3 final PFS문헌]¹²⁾ HR-양성, HER-2음성인 국소 재발 또는 전이성 유방암환자로 18세 이상 폐경 후 여성환자(신청품+NSAI병용군 328명 vs 위약+NSAI병용군 165명)을 대상으로 한 다기관, 이중 눈가림, 3상 무작위배정 임상시험 결과,

■ 1차 결과변수인 무진행 생존기간에서 신청품+NSAI병용군의 무진행 생존기간 hazard ratio는 0.54(95% CI: 0.418-0.698, $p=0.000002$)로서 위약+NSAI병용군 대비 통계적으로 유의한 차이를 나타냄(위약+NSAI병용군 14.76개월 vs 신청품+NSAI군 28.18개월)

✓ 객관적 반응률(ORR)은 신청품+NSAI병용군에서 49.7%(95%CI: 44.3%-55.1%), 위약+NSAI병용군에서 37%(95%CI: 29.6%-44.3%)로 두군 간 유의한 차이를 보임($p=0.005$).

■ 중간분석 이후 발생한 사망 사례로, 신청품 투여군에서 발생한 3건의 사망원인은 폐감염, 호흡기 장애, 뇌혈관 발작 등이었음. 신청품 투여군에서, 대개 1,2등급의 설사 이상반응이 나타났으며(72.8%), 1주기 이내에 69.1%의 환자가 설사를 경험함.

② 내분비요법 후 질병이 진행된 여성의 치료에 풀베스트란트와 병용

- [MONARCH-2]¹³⁾ 이전에 내분비요법으로 치료 후 진행된 HR-양성, HER-2 음성인 진행성 유방암 환자를 대상으로 fulvestrant 단독요법(223명)과 비교하여 신청품+fulvestrant 병용요법(446명)의 유효성과 안전성을 평가한 결과,

■ ITT군에서의 무진행생존기간(PFS) 중앙값은 신청품+fulvestrant 병용군 16.4개월, fulvestrant 단독요법군 9.3개월로 통계적으로 유의한 차이를 보임(HR:0.553, 95%CI: 0.449-0.681, $p<0.001$)

✓ 신청품+fulvestrant 병용군의 객관적 반응률(ORR)은 35.2%(95% CI: 30.8%-39.6%), fulvestrant 단독군은 16.1%(95% CI: 11.3%-21.0%)로서 두군 간 유의한 차이를 나타냄($p<0.001$).

■ 약물과 관련이 있을 수 있는 심각한 이상반응 발생률은 신청품+fulvestrant 투여군에서 8.8%, fulvestrant 단독군에서 1.3%으로, 설사가 가장 빈번하게 보고됨.

- [MONARCH-2 overall survival, OS)결과 발표]¹⁴⁾ MONARCH-2 임상시험에서의 최종 median OS 결과를 평가한 결과, 신청품+fulvestrant 병용요법에서 fulvestrant 단독요법 대비 생존기간이 유의하게 연장됨(46.7개월 vs. 37.3개월, HR 0.757; 95% CI

0.606-0.945, $p=0.01$)

- 관련 학회¹⁵⁾에서는 신청품은 높은 임상적 항종양효과와 안전성을 갖는 약제이며 항에스트로겐 제제와 병합한 1차 치료, 2차 치료로 기존 치료에 비해 우월한 효과를 보였고, 이렇게 확인된 임상적 유용성을 근거로 한국유방암학회 진료권고안, NCCN, ESMO 등 국내외 가이드라인에서 신청품을 권고하고 있다는 의견임.
 - 특히, 신청품과 현행 급여기준에서 권고되고 있는 요법과는 직접비교 임상시험이 없으므로 직접적인 임상적 유용성 비교는 어려우나, 신청품 임상시험 대조군인 풀베스트란트가 기존 약제들과 같이 내분비요법을 기반으로 하는 치료요법임을 고려하면 신청품 임상시험에서 풀베스트란트 단독요법 대비 전체 생존기간에 대해 유의한 개선을 보인 것을 기존 치료제보다 임상성과 개선이 우월한 것으로 해석할 수 있다는 의견임¹⁶⁾.

○ 비용 효과성

- ① 폐경 후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용
 - 식약처 허가사항, 국내·외 교과서 및 임상진료지침, 급여기준, 학회의견 등을 고려하여, 동일 적응증에 허가받아 내분비요법으로 분류되는 anastrozole, letrozole, fulvestrant, palbociclib+letrozole, tamoxifen, toremifene을 신청품의 대체약제로 선정함.
 - 경제성 평가(비용-최소화 분석) 결과, 신청품 병용요법의 총 소요비용은 비교약제인 palbociclib+letrozole 대비 표시가 기준 ■■■■원, 실제가 기준 ■■■■원 절감됨.
 - 신청품+아로마타제억제제 병용요법: (표시가) ■■■■원, (실제가) ■■■■원
 - 비교약제: ■■■■원
- ② 내분비요법 후 질병이 진행된 여성의 치료에 풀베스트란트와 병용
 - 식약처 허가사항, 국내·외 교과서 및 임상진료지침, 급여기준, 학회의견 등을 고려하여, 폐경 전 환자에서 anastrozole+LHRH agonist¹⁷⁾, letrozole+LHRH agonist, exemestane+LHRH agonist을, 폐경 후 환자에서 exemestane, exemestane+everolimus, tamoxifen, toremifene, fulvestrant를 대체약제로 선정함.
 - 관련 학회의견, 임상자문, 임상진료지침 및 위험분담제소위원회 심의결과 등을 종합 고려했을 때 대체약제 가중평균가 또는 비교약제 가격을 반영한 신청약제의 단위비용 중 높은 가격을 제시할 수 있는 경우에 해당함.¹⁸⁾¹⁹⁾.

[비교약제 가격을 반영한 신청약제의 단위비용]

- 비교약제(exemestane+everolimus) 연간 소요비용 대비 신청약제의 연간 소요비용은 실제가 기준 ■■■■원 저렴함.
 - 신청품+fulvestrant 병용요법²⁰⁾: (표시가) ■■■■원, (실제가) ■■■■원
 - 비교약제: ■■■■원

- 위험분담제 검토(심의) 결과

- 신청약제는 항암제로 치료적 위치가 동등한 제품이 없으며, 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되므로, 위험분담 적용 대상에 해당하며, 제약사가 제시한 환급형태의 위험분담안은 적절한 것으로 위험분담제 소위원회에서 심의됨²¹⁾.

○ 재정 영향²²⁾

① 폐경 후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용

- 제약사 제출 예상 사용량²³⁾을 기준으로 신청품 도입 후 절대재정소요금액은 표시가격 기준 1차년도 약 ■■■■원, 3차년도 ■■■■원, 실제가격 기준 1차년도 약 ■■■■원, 3차년도 약 ■■■■원이 예상됨. 신청품은 대체가능요법인 letrozole, anastrozole과 병용투여하는 요법으로, 대체가능요법의 대체로 재정소요금액은 연도별 절대재정소요금액만큼 증가될 것으로 예상됨.

② 내분비요법 후 질병이 진행된 여성의 치료에 풀베스트란트와 병용

- 제약사 제출 예상 사용량²⁴⁾을 기준으로 신청품 도입 후 절대재정소요금액은 표시가격 기준 1차년도 약 ■■■■원, 3차년도 ■■■■원, 실제가격 기준 1차년도 약 ■■■■원, 3차년도 약 ■■■■원이 예상됨. 신청품은 대체가능요법인 fulvestrant와 병용투여하는 요법으로, 대체가능요법의 대체로 재정소요금액은 연도별 절대재정소요금액만큼 증가될 것으로 예상됨.

※ 신청품의 대상 환자수 및 투여기간, 점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 약가집 모두에 수재되어 있음.

References

- 1) 암환자에게 처방 수여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험 심사평가원 공고 제2020-50호(2020.3.1. 시행) I.항암화학요법 9. 유방암개정 2020.2.24.
- 2) Sammons, et al. "HR+, HER2-advanced breast cancer and CDK4/6 inhibitors: mode of action, clinical activity, and safety profiles." Current cancer drug targets 17.7 (2017): 637-649.
- 3) Harrison's principles of internal medicine, 20e (2018) chapter 75. Breast cancer
- 4) Current Medical Diagnosis & Treatment 2019 > Chapter 17. Breast Disorders
- 5) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e (2017) Chapter 67: pathway-targeted therapies: monoclonal antibodies, protein kinase inhibitors, and various small molecules
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (version 2 2020)
- 7) Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline (2016)
- 8) 4rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) (2018)
- 9) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (version 2 2020)
- 10) Sledge Jr et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2017 Nov 10;35(32):3638-3646.
- 11) non-steroidal aromatase inhibitor: anastrozole, letrozole
- 12) Johnston, Stephen, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ breast cancer 5.1. 2019
- 13) MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2-Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy, J Clin Oncol. 2017 Sep 1;35(25):2875-2884
- 14) SLEDGE, George W, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapyMONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA oncology, 2019.
- 15) 대한항암요법연구회(), 대한종양내과학회(), 대한암학회()
- 16) 한국유방암학회()
- 17) 급여기준에 따라 4주 간격의 goserelin 및 leuprolide만 인정함.
- 18) 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 1.3.2. 소요(투약)비용 비교. 임상적 유용성이 개선되었으면서 경제성평가자료를 제출하지 않았거나 제출된 경제성평가자료로 비용-효과성을 입증하지 못한 경우 대체약제 가중평균가 또는 비교약제 가격을 반영한 신청약제의 단위비용 중 높은 가격을 제시할 수 있음.
- 19) 「신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준」 별첨 1. 투약비용 산출 3. 대체약제 가중평균가 3.4 대체약제의 가중평균가 산출이 불가능한 경우
 - 대체약제의 가중평균가 산출이 어렵고, 대체약제 소요비용의 산술평균(또는 중앙값)도 부적절하다고 판단되는 경우
- 20) 신청품의 급여기준(안)의 경우, 폐경기 전 및 주폐경기 여성의 경우 LHRH agonist를 함께 투여해야하므로 이를 반영한 연간 비용을 산출함.
- 21) 2019년 제4차 위험분담소위원회(2019.12.2.), 2019년 제5차 위험분담소위원회(2019.12.27.)
- 22) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 23) 제약사제출 예상 사용량 ()
- 24) 제약사제출 예상 사용량 ()