

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

ribociclib 200mg

(키스칼리정 200밀리그램, 한국노바티스(주))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1정 중 ribociclib 200mg

☐ **효능 효과:**

이 약은 호르몬 수용체(HR) 양성 및 사람 상피세포성장인자 수용체2(HER2) 음성인 진행성 또는 전이성 유방암환자에서 다음과 같이 병용한다.

- 폐경전, 폐경이행기, 또는 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서 아로마타제 억제제와 병용
- 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법 또는 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 풀베스트란트와 병용

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2020년 제8차 약제급여평가위원회: 2020년 8월 6일

- 암질환심의위원회 심의일: 2020년 1월 15일
- 경제성평가소위원회 심의일: 2020년 6월 19일

※ 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,
 - 폐경 전 일차 내분비요법으로 신청품과 아로마타제억제제 병용요법의 경우 대체약제(tamoxifen) 대비 무진행생존기간 및 생존기간이 연장되어 임상적 유용성 개선이 인정됨. 또한, 중증질환 보장성 강화를 위해 도입한 위험분담제 적용 대상에 해당하고 경제성 평가 결과 비용 효과성이 인정되므로 급여의 적정성이 있음
 - 폐경 후 여성에서 일차 내분비요법으로 신청품과 아로마타제억제제 병용요법 및 내분비요법에 실패한 경우 fulvestrant와 병용요법의 경우 대체약제(palbociclib, abemaciclib)와 임상적 유용성이 유사하며, 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있음

나. 평가 내용

- 진료상 필수 여부
 - 신청품은 “호르몬 수용체(HR) 양성 및 사람 상피세포성장인자수용체 2(HER2) 음성인 진행성 또는 전이성 유방암”에서 “폐경전, 폐경이행기, 또는 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서 아로마타제 억제제와 병용” 및 “폐경 후 여성에서 1차 내분비요법 또는 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 풀베스트란트와 병용”에 허가받은 항암제로 현재 폐경전 1차내분비 요법으로 tamoxifen 등이 사용가능하며, 폐경 후 내분비요법으로는 palbociclib+NSAI, abemaciclib+NSAI, palbociclib+fulvestrant, abemaciclib+fulvestant, 등이 공고¹⁾되어 있어 대체가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제 6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 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⁾³⁾.
 - 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 경로의 활성화를 막을 수 있음
 - 신청품은 교과서⁴⁾⁵⁾⁶⁾ 및 임상진료지침⁷⁾⁸⁾에서 호르몬수용체(HR)-양성 및 HER2-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 여성 환자에게 사용하도록 추천됨

- NCCN 진료지침에 따르면, first-line therapy의 preferred regimen으로서 아로마타제 억제제 또는 fulvestrant와 CDK 4/6 inhibitor(신청품, palbociclib, ribociclib) 병용요법, fulvestrant 단독 혹은 fulvestrant+비스테로이드성 아로마타제 억제제(anastrozole, letrozole)요법을 category 1으로 권고하고 있으며, 그 외 아로마타제 억제제(anastrozole, letrozole, exemestane) 단독요법, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(tamoxifen, toremifene) 요법을 category 2A로 권고함. Second-line therapy 및 subsequent-line therapy의 preferred regimen으로는 fulvestrant+CDK 4/6 inhibitor 병용요법(CDK4/6 inhibitor를 이전에 투여받지 않은 경우)만이 category 1으로 권고되고 있으며, 그 외 everolimus+내분비요법(exemestane 등) 병용요법, anastrozole, letrozole, exemestane, fulvestrant, tamoxifen, toremifene 단독요법들을 category 2A로 권고함

① 폐경 전 여성에서 일차 내분비 기반 요법으로서 기존내분비요법과 병용

- [MONALEESA-7]⁹⁾¹⁰⁾ HR+/HER2- 진행성/전이성 폐경 전 또는 주폐경기 유방암 환자 중 진행성/전이성 유방암 치료를 위하여 내분비요법을 하지 않은 환자(n=672)를 대상으로 신청품과 기존내분비요법(tamoxifen 또는 NSAI non-steroidal aromatase inhibitor; letrozole, anastrozole와 LHRH 효능제 병용) 병용요법과 기존내분비요법을 비교한 무작위 공개 3상 연구 결과,
 - 일차평가지표인 PFS(무진행생존기간)는 신청품군에서 23.8개월(95% CI 19.2-NR)로 기존내분비요법군 13.0개월(95% CI 11.0-16.4) 대비 유의하게 높았으며,[HR 0.55, 95% CI 0.44-0.69; p<0.0001]
 - ✓ PFS의 하위그룹분석은 신청품과 tamoxifen 병용요법군에서 22.1개월(95% CI 16.6-24.7)로 tamoxifen군 11.0개월(95% CI 9.1-16.4)대비 유의하게 높았으며[HR 0.59, 95% CI 0.39-0.88] 신청품과 NSAI 병용요법군은 27.5개월(95% CI 19.1-NR)로 NSAI군 13.8개월(95% CI 12.6-17.4)대비 유의하게 높았음[HR 0.57, 95% CI 0.44-0.74]
 - 이 연구의 이차평가지표인 OS(전체생존율)는 42개월 시점에서 신청품군에서 70.2%(95% CI 63.5-76.0)로 기존내분비요법군 46.0%(95% CI 32.0-58.9) 대비 유의하게 높았음[HR 0.71, 95% CI 0.54-0.95; p=0.00973]
 - ✓ OS의 42개월 시점 생존율 하위그룹분석은 신청품과 tamoxifen 병용요법군에서 71.2%(95% CI 58.0-80.9)로 tamoxifen군 54.5%(95% CI 36.0-69.7)대비 높았으나 유의하진 않았으며[HR 0.79, 95% CI 0.45-1.38], 신청품과 NSAI 병용요법군은 69.7%(95% CI 61.3-76.7)로 NSAI군 43.0%(95% CI 25.9-59.0)대비 유의하게 높았음[HR 0.70, 95% CI 0.50-0.98]
 - ✓ 다른 이차평가지표인 ORR(전체반응률)은 신청품군에서 41%(95% CI 36-46)로 기존내분비요법군 30%(95% CI 25-35) 대비 유의하게 높았음[p=0.00098]

- 주요 관심 이상반응으로 neutropenia는 신청품군 63.5% vs. 기존내분비요법군 4.5%, hepatobiliary toxic effect는 신청품군 11% vs. 기존내분비요법군 6.8%, QT 간격 연장은 신청품군 1.8% vs. 기존내분비요법군 1.2%였음.

② 폐경 후 여성에서 일차내분비 요법으로서 letrozole과 병용

- [MONALEESA-2]¹¹⁾¹²⁾ 폐경이 확인된 HR+/HER2- 진행성/전이성 유방암 환자 중 진행성 유방암 치료를 위하여 전신요법을 하지 않은 환자(n=668)를 대상으로 letrozole 단독요법과 신청품과 letrozole 병용요법을 비교한 무작위 공개 3상 연구 결과,
 - 일차평가지표인 PFS(무진행생존기간)는 신청품+letrozole 요법군 25.3개월(95% CI 23.0-30.3)로 위약+letrozole 요법군 16.0개월(95% CI 13.4-18.2) 대비 유의하게 높았음[HR 0.568, 95% CI 0.457-0.704; $p=9.63 \times 10^{-8}$]
 - ✓ 이차평가지표 중 OS(전체생존율)는 분석 당시 116건의 사망 레(신청품+letrozole 50건, 위약+letrozole 66건)만 발생하여 OS 분석하기에 충분치 않았음
 - ✓ 다른 이차평가지표인 ORR(전체반응률)은 신청품+letrozole 군에서 42.5%(95% CI 37.2-47.8)로 위약+letrozole 요법군 28.7%(95% CI 23.6-33.9)대비 유의하게 높았음.[$p=9.18 \times 10^{-6}$]
 - 가장 흔하게 나타난 3,4등급 이상반응으로 neutropenia(신청품+letrozole 요법군 59.3% vs. 위약+letrozole 요법군 0.9%), leukopenia(신청품+letrozole 요법군 21.0% vs. 위약+letrozole 요법군 0.6%) 등 이었고, 심각한 이상반응은 신청품+letrozole 요법군에서 21.3%, 위약+letrozole 요법군에서 11.8%이었음

③ 일차 내분비요법 또는 내분비요법 후 질환이 진행된 요법으로서 fulvestrant와 병용

- [MONALEESA-3]¹³⁾¹⁴⁾ 남성 또는 폐경후 여성, HR+/HER2- 진행성/전이성 유방암 환자로 최초 진단, 수술후보조요법(또는 선행화학요법) 이후 진행, 또는 진행성/전이성 치료로 1차 내분비치료가 진행된 환자(n=726)를 대상으로 fulvestrant 단독요법과 신청품과 fulvestrant 병용요법을 비교한 무작위 공개 3상 연구 결과,
 - 일차평가지표인 PFS(무진행생존기간)는 신청품+fulvestrant 요법군은 20.5개월(95% CI 18.5-23.5)로 위약+fulvestrant 요법군 12.8개월(95% CI 10.9-16.3) 대비 유의하게 높았음[HR 0.593 95% CI 0.480-0.732; $p<0.001$]
 - 이차평가지표인 OS(전체생존율)는 42개월 시점에서 신청품+fulvestrant 병용군에서 57.8%(95% CI 52.0-63.2)로 fulvestrant 단독군 46.0%(95% CI 36.9-54.5) 대비 유의하게 높았음[HR 0.72, 95% CI 0.57-0.92; $p=0.00455$]
 - ✓ OS의 중앙값은 신청품 + fulvestrant 병용군은 도달하지 않았으며, fulvestrant 단독군은 40.0개월(95% CI 37.0 - NE)이었음
 - ✓ 다른 이차평가지표인 ORR(전체반응률)은 신청품+fulvestrant 군에서 32.4%(95% CI 28.3-36.6)로 위약+fulvestrant 요법군 21.5%(95% CI 16.3-26.7)대비 유의하게 높았음[$p=0.003$]

- 신청품군에서 더 자주 관찰된 3,4등급의 이상 반응으로 neutropenia는 신청품군 57.1% vs. fulvestrant 단독군 0.8%, leukopenia는 신청품군 15.5% vs. fulvestrant 단독군 0%이었으며, 다른 중요 이상 반응으로 간담도 독성은 신청품군 13.7% vs. fulvestrant 단독군 5.8%, QT 간격 연장은 신청품군 3.1% vs. fulvestrant 단독군 1.2%였음

- 관련 학회¹⁵⁾에서는 신청품은 palbociclib, abemaciclib과 같은 CDK4/6 억제제로 아로마타제 억제제와 병합한 1차 치료, fulvestrant와 병합한 2차 치료로 기존 치료에 비해 우월한 효과를 보였고, 1차 치료의 경우 폐경 전 환자에게도 임상 성과의 개선을 증명하였다는 점에 의의가 있으며, 이렇게 확인된 임상적 유용성을 근거로 한국유방암학회 진료권고안, NCCN, ESMO 등 국내외 가이드라인에서 신청품을 권고하고 있다는 의견임

○ 비용 효과성

① 폐경 전 여성에서 일차 내분비 기반 요법으로서 NSAI(letrozole, anastrozole) 병용

- (경제성평가) “호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체2(HER2)-음성인, 폐경 전 또는 폐경이행기 여성의 진행성 또는 전이성 유방암”에 내분비요법(tamoxifen+goserelin) 대비 신청품(ribociclib)과 내분비요법(NSAI+goserelin) 병용의 비용효용 분석결과, ICER는 ■■■■■¹⁶⁾ ~ ■■■■■원¹⁷⁾/QALY임
- (위험분담제) “폐경 전 여성에서 1차 내분비요법으로서 아로마타제 억제제와 병용”의 경우 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없으며 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 해당된다고 볼 수 있으며, 주된 적응증으로 볼 수 있으므로 위험분담 적용대상임.

② 폐경 후 여성에서 일차내분비 요법으로서 NSAI(letrozole, anastrozole) 병용 및 내분비요법 후 질환이 진행된 요법으로서 fulvestrant 병용

- 식약처 허가사항, 국내·외 교과서 및 임상진료지침, 급여기준, 학회의견, 약제기전 등을 고려하여, 폐경 후 환자에서 palbociclib, abemaciclib을 대체요법으로 선정함
- 대체약제 가격을 반영한 신청약제의 단위비용¹⁸⁾
 - 신청품: (표시가) ■■■■■원, (실제가) ■■■■■원
 - 대체약제 평균가: (표시가) ■■■■■원, (실제가) ■■■■■원

○ 재정 영향¹⁹⁾

① 폐경 전 여성에서 일차 내분비 기반 요법으로서 NSAI(letrozole, anastrozole) 병용

- 제약사 제출 예상 사용량²⁰⁾을 기준으로 신청품 도입 후 절대재정소요금액은 표시가격 기준 1차년도 약 ■■■■■원, 3차년도 ■■■■■원, 실제가격 기준 1차년도 약 ■■■■■원, 3차년도 약 ■■■■■원이 예상됨. 대체 약제의 대체로 인해 재정소요금액²¹⁾이 1차년도에 약 ■■■■■원, 3차년도에 ■■■■■원 증가할 것으로 예상됨

② 폐경 후 여성에서 일차내분비 요법으로서 NSAI(letrozole, anastrozole) 병용

- 제약사 제출 예상 사용량²²⁾을 기준으로 신청품 도입 후 절대재정소요금액은 표시가격 기준 1차년도 약 ■■■■원, 3차년도 ■■■■원, 실제가격 기준 1차년도 약 ■■■■원, 3차년도 약 ■■■■원이 예상됨.

③ 폐경후 여성에서 내분비요법 후 질환이 진행된 요법으로서 fulvestrant 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.

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- A7 국가 중 6개국(미국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국, 스위스) 약가집에 수재되어 있음

References

- 1) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험심사평가원 공고 제2020-155호(2020.6.1. 시행) I.항암화학요법 9. 유방암
- 2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer : principles & practice of oncology 11e(2019) 79 Malignant Tumors of the Breast
- 3) 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.
- 4) Harrison's principles of internal medicine, 20e (2018) chapter 75. Breast cancer
- 5) Current Medical Diagnosis & Treatment 2020 (2020). 17-07. Carcinoma of the Female Breast
- 6) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e (2017) Chapter 67: pathway-targeted therapies: monoclonal antibodies, protein kinase inhibitors, and various small molecules
- 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (version 5 2020)
- 8) 4rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) (2018)
- 9) Tripathy D et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19:904-15
- 10) Im SA. et al., Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. N Engl J Med 2019; 381:307-16.
- 11) Hortobagyi GN. et al., Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1738-48
- 12) Hortobagyi GN. et al., Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018; 19:1541-47.
- 13) Slamon DJ. et al., Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor - Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 - Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018;36:2465-72
- 14) Slamon DJ. et al., Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer N Engl J Med 2020; 382:514-24.
- 15) 한국유방암학회(), 대한암학회(), 대한항암요법연구회()
- 16)
- 17)
- 18) 병용되는 약제인 fulvestrant는 신청품과 비교약제 모두 동일하게 사용되어 비용 산정 시 제외 함
- 19) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 20) 제약사제출 예상 사용량 ()
- 21) 재정증분 = 제약사 제시 연도별 예상사용량 × (신청품의 1년 투약비용 - 대체약제의 1년 투약비용)
- 22) 제약사제출 예상 사용량 ()
- 23) 제약사제출 예상 사용량 ()