

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

fulvestrant 500mg/10mL

(파슬로텍스주, 한국아스트라제네카(주))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1관 중 fulvestrant 250mg/5mL

☐ **효능 효과:**

- 단독요법
호르몬 수용체(HR)-양성, 및 사람상피세포성장인자수용체2(HER2)-음성, 폐경기 이 후 여성의 진행성 또는 전이성 유방암
- 병용요법
호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포성장인자수용체2(HER2)-음성, 내분비요법 후 진행한 여성의 진행성 또는 전이성 유방암에 팔보시클립과 병용투여

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2019년 제2차 약제급여평가위원회: 2019년 2월 21일

- 암질환심의위원회 심의일: 2018년 4월 11일¹⁾

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

가. 평가 결과

□ 최종 결과

- 제약사가 ■■■■■ 원/팩 이하를 수용하였으므로 급여의 적정성이 있음.

※ 2019년 제2차 약제급여평가위원회 평가결과: 비급여

- 신청품은 “호르몬 수용체-양성 및 사람상피세포성장인자수용체2-음성, 폐경기 이후 여성의 진행성 또는 전이성 유방암”과 “호르몬 수용체-양성 및 사람상피세포성장인자수용체2-음성, 내분비요법 후 진행한 여성의 진행성 또는 전이성 유방암에 팔보시클립과 병용투여”에 단독 또는 병용요법으로 허가받은 새로운 계열의 약제로,
 - 단독요법에 대하여 대체약제 보다 열등하다고 보기 어려우나, 소요비용이 대체약제 보다 고가로 비용효과적이지 않으므로 비급여함.
 - 다만, 제약사가 대체약제의 가중평균가로 환산된 금액(■■■■■ 원/팩) 이하를 수용할 경우 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(■■■■■ 원/팩)²⁾ 이하를 수용할 경우 상한금액 협상절차를 생략함.
 - 아울러, 병용요법에 대하여 대체약제 대비 임상적 유용성 개선 여부가 불분명하며, 소요비용이 대체약제보다 고가로 비용효과적이지 않으므로 비급여함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포성장인자수용체2(HER2)-음성, 폐경기 이후 여성의 진행성 또는 전이성 유방암”과 “호르몬 수용체-양성 및 사람상피세포성장인자수용체2-음성, 내분비요법 후 진행한 여성의 진행성 또는 전이성 유방암에 팔보시클립과 병용투여”에 단독 또는 병용요법으로 허가받은 약제로, 현재 letrozole, anastrozole 등이 공고³⁾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 호르몬 수용체-양성 및 사람상피세포성장인자수용체2-음성인 여성의 진행성 또는 전이성 유방암에서 단독 혹은 palbociclib과 병용요법으로 허가된 선택적 에스트로겐 수용체 저해제(SERD⁴⁾)임.
 - 신청품은 현재 FDA에서 유일하게 허가된 SERD이며, 순수한(pure) 항에스트로겐제로 불리는 SERD는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM⁵⁾)와 달리 에스트로겐 작용제 활성이 전혀 없음.
 - (작용기전) 신청품은 스테로이드 항에스트로겐제로서 tamoxifen 대비 100배 이상의 결합력으로 에스트로겐 수용체(ER)에 결합함. 신청품은 에스트로겐에 결합하여 억제할 뿐 아니라, 프로테아좀 저하가 목적인 수용체의 구조를 변경시킴. 또한 신청품은 수용체의 이합체화를 억제시킬 수도 있음. ER 발현을 안정화시키거나 심지어 증가시키는 tamoxifen과 달리, 신청품은 세포 내 ER 저해 및 에스트로겐-의존 유전자에서 ER로 매개된 전사 과정을 파괴하여 에스트로겐 수용체 분자 수를 감소시킴.
- 신청품은 교과서⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾ 및 임상진료지침¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 여성 환자에게 단독 또는 palbociclib과 병용요법으로 사용하도록 추천됨.
 - 제7차 한국유방암 진료권고안(2017)에 따르면, 재발 및 전이성 유방암 환자의 전신전이 내분비요법으로 사용되는 약제는 tamoxifen, 아로마타제 억제제(anastrozole, letrozole, exemestane), 신청품이 대표적이며, 세 번의 서로 다른 약제를 시도한 후에도 병이 진행하거나 반응이 없는 경우에는 항암화학요법이나 표적치료를 고려하는 것이 바람직하다고 권고함(LE 1).

- NCCN 임상진료지침¹⁴⁾에 따르면, 4기 혹은 재발성인 ER 및/또는 양성인 침습성 유방암 전신요법으로 폐경 후 HER2-음성에서 preferred regimen category 1으로 신청품 단독요법, CDK4/6 억제제(palbociclib 등)+신청품 병용요법, CDK4/6 억제제+아로마타제 억제제 병용요법이 권고되며, category 2A로 비스테로이드 아로마타제 억제제(anastrozole, letrozole), tamoxifen, toremifene, 스테로이드 아로마타제 비활성화제(exemestane), exemestane+everolimus 등이 추천됨.
- **[FALCON]¹⁵⁾** 호르몬 수용체-양성인 국소진행성 또는 전이성 유방암 내분비요법-초치료 환자(462명)를 대상으로 수행한 다국가, 무작위배정, 이중맹검, 3상 시험 결과, 1차 결과변수인 무진행 생존기간은 anastrozole군(중양값 13.8개월) 보다 신청품군(중양값 16.6개월)에서 유의하게 연장되었음(HR 0.797, 95% CI 0.637-0.999, p=0.0486).
 - 내장전이 없는 환자에서 무진행 생존기간의 중양값은 신청품군 22.3개월, anastrozole군 13.8개월로 나타났으며 HR은 0.59였음(95% CI 0.42-0.84).
 - 가장 흔한 이상반응은 관절통(신청품군 17%, anastrozole군 10%), 안면홍조(신청품군 11%, anastrozole군 10%) 등으로 나타남.
- **[CONFIRM]** 이전에 내분비요법 후 진행된¹⁶⁾ 에스트로젠 수용체-양성인 진행성 유방암인 폐경 후 여성 환자(736명)를 대상으로 수행한 이중맹검, 평행군, 다기관, 3상 무작위배정 임상시험 결과, 1차 결과변수인 무진행 생존기간은 신청품 250mg군(중양값 5.5개월) 대비 신청품 500mg군(중양값 6.5개월)에서 유의하게 연장됨(HR 0.80, 95% CI 0.68-0.94, p=0.006)¹⁷⁾.
 - 전체 생존기간의 최종 분석결과, 전체 생존기간 중양값은 신청품 500mg군 26.4개월, 신청품 250mg군 22.3개월로 분석됨(HR 0.81, 95% CI 0.69-0.96, nominal P=0.02)¹⁸⁾.
- **[PALOMA-3]¹⁹⁾²⁰⁾** 이전에 내분비요법 후 진행된²¹⁾ 호르몬 수용체-양성 및 HER2-음성인 전이성 유방암 여성 환자(521명)를 대상으로 수행한 다기관, 이중맹검, 3상 무작위배정 비교임상시험 최종 분석결과, 1차 결과변수인 무진행 생존기간의 중양값은 신청품+palbociclib군에서 9.5개월(95% CI 9.2-11.0), 신청품+위약군에서 4.6개월(3.5-5.6)로 관찰됨(HR 0.46, 95% CI 0.36-0.59, p<0.0001).
 - 전체 생존기간 분석 결과, 전체 생존기간 중양값은 신청품+palbociclib군에서 34.9개월(95% CI 28.8-40.0), 신청품+위약군에서 28.0개월(95% CI 23.6-34.6)로 관찰됨(HR 0.81, 95% CI 0.64-1.03, p<0.09)²²⁾.
- 관련 학회에 따르면, 폐경 후 진행성/전이성 유방암에서 신청품 단독요법은 대규모 임상시험을 통해 전체 생존율을 통계적으로 유의하게 개선시켰으며, 기존의 palbociclib+letrozole 병용요법으로 충분하지 않았던 환자에서 대체 치료법이 될 수 있는 약제로 혈액학적 독성에 취약하거나, 매달 혈액 검사가 어려웠던, 경구투여에 낮은 순응도를 나타낼 것이라 예상되는 환자 등에서 유용한 치료 옵션이 될 것이라 생각된다는 의견임²³⁾.

- 아울러, 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 신청품+palbociclib 병용요법은 기존 약제 대비 효과와 안전성이 개선된 치료요법으로, 국내 환자들에게 반드시 필요한 치료 대안이며, 특히 암이 빠르게 진행되는 폐경 전 유방암 환자들에게는 유일한 표적항암제 치료 대안으로써 항암화학요법 투여를 늦추는 이점이 있다는 의견임²⁴⁾.

○ 비용 효과성

1) 폐경 후 여성에서 단독요법

- 식약처 허가사항, 국내·외 교과서 및 임상진료지침, 급여기준, 학회의견 등을 고려하여, 동일 적응증에 허가받아 내분비요법으로 분류되는 anastrozole, letrozole, palbociclib+letrozole, tamoxifen, toremifene을 신청품의 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제보다 열등하다고 보기 어려우며, 신청품의 1주기 투약비용은 원으로, 대체약제 가중평균가인 ■■■■■원 대비 고가로 비용효과적이지 않음.
 - 신청약가, 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 및 약가협상생략기준금액²⁵⁾은 아래와 같음.

(단위: 원/팩)

신청약가	대체약제 가중평균가로 환산된 금액	약가협상생략기준금액
■■■■■	■■■■■	■■■■■

2) 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 팔보시클립과 병용

- 식약처 허가사항, 국내·외 교과서 및 임상진료지침, 급여기준, 학회의견 등을 고려하여, 폐경 전 환자에서 anastrozole+LHRH agonist²⁶⁾, letrozole+LHRH agonist, exemestane+LHRH agonist을, 폐경 후 환자에서 exemestane, exemestane+everolimus, tamoxifen, toremifene을 대체약제로 선정함.
- 신청품은 대체약제보다 열등하다고 보기 어려우며, 신청품의 1주기 투약비용은 원~■■■■■원으로²⁷⁾, 대체약제 1주기 투약비용(■■■■■원~■■■■■원) 대비 고가로 비용효과적이지 않음.
- ※ 신청품은 위험분담(환급형) 적용 약제인 palbociclib과 병용하여 사용되며, 1주기 투약비용 비교 시 대체약제 대비 고가이나, 제약사에서 경제성을 입증하지 아니하였으므로, 비용효과성이 불분명함. 아울러 신청품을 제외하고 병용약제만의 1주기 투약비용 비교 시에도 대체약제 대비 고가인 점 등을 고려하여, 대체약제 가중(산술)평균가 산출이 불가한 경우로 판단됨²⁸⁾.

○ 재정 영향²⁹⁾

1) 폐경 후 여성에서 단독요법

가) 신청약가 기준

- 제약사 제출 예상 사용량³⁰⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³¹⁾은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원이 되고, anastrozole, letrozole, palbociclib, tamoxifen, toremifene 등의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원 증가될 것으로 예상됨³²⁾.

나) 대체약제 가중평균가로 환산된 가격기준

- 제약사 제출 예상 사용량³³⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³⁴⁾은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원이 되며, anastrozole, letrozole, palbociclib, tamoxifen, toremifene 등의 대체로 인한 재정증분은 없을 것으로 예상됨.

2) 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 팔보시클립과 병용

- 제약사 제출 예상 사용량³⁵⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³⁶⁾은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원이 될 것으로 예상됨.

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 약가집 모두에 수재되어 있음.

References

- 1) 신청품은 재결정신청된 품목으로 2018년 2월 기결정신청시 암질환심의위원회에서 심의됨.
- 2) [REDACTED]
- 3) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험 심사평가원 공고 제2019-31호(2019.2.13.시행) I.항암화학요법 9. 유방암
- 4) selective estrogen receptor down-regulator
- 5) selective estrogen receptor modulator
- 6) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10e. 2015.
- 7) Current Medical Diagnosis & Treatment. 2019.
- 8) Harrison's Principles of Internal Medicine. 20e. 2018.
- 9) The MD Anderson Manual of Medical Oncology. 3e. 2016.
- 10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. 2018. version 3.
- 11) ASCO. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol. 2016 Sep 1;34(25):3069-103.
- 12) ESMO. 4th ESO - ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol. 2018;29:1634-57.
- 13) 한국유방암학회. 2017 제7차 한국유방암 진료권고안.
- 14) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. 2018. version 3.
- 15) Robertson JFR, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2016 Dec 17;388(10063):2997-3005.
- 16) For patients who experienced relapse after more than 1 year from completion of adjuvant endocrine therapy or for patients presenting with de novo advanced disease, eligibility required a previous treatment with either an antiestrogen or an aromatase inhibitor as a first-line therapy.
- 17) Di Leo A, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2010 Oct 20;28(30):4594-600.
- 18) Di Leo A, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. J Natl Cancer Inst. 2014 Jan;106(1):djt337.
- 19) Turner NC, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):209-19.
- 20) Cristofanilli M, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016 Apr;17(4):425-39.
- 21) Disease relapse or progression had to occur after previous endocrine therapy (with an aromatase inhibitor if the patient was postmenopausal or with tamoxifen if premenopausal or perimenopausal) while on or within 1 month after treatment in the advanced setting, or while on or within 12 months of completion of adjuvant therapy irrespective of menopausal status. One previous line of chemotherapy in advanced disease was allowed.
- 22) Turner NC, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 15;379(20):1926-1936.

- 23) 한국유방암학회()
- 24) 대한중양내과학회(), 한국유방암학회()
- 25)
- 26) 급여기준에 따라 4주 간격의 goserelin 및 leuprolide만 인정함.
- 27) 신청품 포함 병용요법은 폐경 전에서 palbociclib 및 LHRH agonist (goserelin or leuprolide), 폐경 후에서 palbociclib과 함께 투여되며, 이 중 palbociclib은 위험분담(환급형) 적용 약제이므로 표시가 기준으로 1주기 소요비용을 산출함.
- 28) 「신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준」 별첨 1. 투약비용 산출 3. 대체약제 가중평균가 3.4 대체약제의 가중평균가 산출이 불가한 경우
- 대체약제의 가중평균가 산출이 어렵고, 대체약제 소요비용의 산술평균(또는 중앙값)도 부적절하다고 판단되는 경우
- 29) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 30) 제약사 제출 예상 사용량(1차년도: 팩, 2차년도: 팩, 3차년도: 팩)
- 31) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가
- 32) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.
 재정증감액 = (신청약가-대체약제의 가중평균가) × 제약사 제출 예상 사용량
- 33) 제약사 제출 예상 사용량(1차년도: 팩, 2차년도: 팩, 3차년도: 팩)
- 34) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가
- 35) 제약사 제출 예상 사용량 (1차년도: 팩, 2차년도: 팩, 3차년도: 팩)
- 36) 절대재정소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 신청약가