

파슬로덱스주(풀베스트란트)(한국아스트라제네카(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1관 중 fulvestrant 250mg/5mL
제형 및 성상	무색에서 노란색의 맑은 점성 액이 들어있는 프리필드시린지
효능 · 효과	단독요법 호르몬 수용체(HR)-양성, 및 사람상피세포성장인자수용체2(HER2)-음성, 폐경기 이후 여성의 진행성 또는 전이성 유방암 병용요법 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포성장인자수용체2(HER2)-음성, 내분비요법 후 진행한 여성의 진행성 또는 전이성 유방암에 팔보시클립과 병용투여
용법 · 용량	성인 여성(노인 환자 포함): 이 약의 권장용량은 500mg을 1일, 15일차, 29일차에 투여하며, 그 이후로는 한 달에 한 번 투여한다. 각 둔부에 한 번씩 천천히(주사당 1~2분) 근육 내 주사로 5mL를 두 번 주사한다. 이 약을 팔보시클립과 병용투여 시, 이 약의 권장용량은 500mg을 1일, 15일차, 29일차에 투여하며, 그 이후로는 한 달에 한 번 투여한다. 각 둔부에 한 번씩 천천히(주사당 1~2분) 근육 내 주사로 5mL를 두 번 주사한다. 팔보시클립의 권장용량은 28일을 전체 주기로 하여, 1일 1회 125mg 캡슐을 21일간 연속하여 경구투여하고, 7일간 휴약한다. 팔보시클립은 음식물과 함께 복용해야 한다(팔보시클립 허가사항 참조) 이 약과 팔보시클립을 병용하는 폐경전 및 폐경이행기(perimenopausal) 여성은 임상진료지침(local clinical practice)에 따라 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 작용제를 투여 받아야 한다.
의약품 분류	421(항악성종양제), 전문의약품
ATC	L02BA03
약리기전	selective ER down-regulator ¹⁾
품목허가일	2007년 10월 10일

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. 2018. version 3.

(1) 대상 질환의 특성²⁾

- 유방암은 유방에 발생한 암세포로 이루어진 종괴를 의미하며, 일반적으로 유방의 유관과 유엽에서 발생하는 암을 의미함. 유방암은 유방 구성조직 어디에서든 발생할 수 있어 다른 암에 비해 종류가 다양하며, 유방암 대부분은 유관과 유엽에 있는 세포, 그중에서도 유관의 상피세포에서 기원함.
- 유방암 치료는 발생 연령, 병기, 암의 병리학적 특성, 환자의 심리 상태 등을 고려하여 수술, 방사선치료, 항암화학요법, 내분비치료, 표적치료 등 적절한 치료법을 적용하게 됨.

[항호르몬(내분비)요법]

- 일반적으로 유방암의 약 70% 정도는 여성 호르몬의 영향으로 암세포가 성장하는데, 항호르몬요법은 여성 호르몬이 생성되지 않게 하거나 (아로마타제 억제제), 작용하지 못하게(선택적 에스트로겐 수용체 조절제) 하는 방법임.
- 항호르몬요법은 다른 보조치료에 비해 약제에 의한 합병증이 적고 효과적으로 유방암을 치료할 수 있어, 호르몬 수용체를 가진 유방암(호르몬 수용체 양성)일 때 사용하게 됨. 폐경 후 호르몬 수용체 양성 유방암으로 진단된 환자에서 보다 나은 치료효과를 보임. 폐경 전 진단된 호르몬 수용체 양성 유방암 환자는 치료 효과를 높이기 위해 경구 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(tamoxifen) 복용 외에 난소 기능을 억제하는 수술이나 방사선치료, 혹은 약물치료를 추가하기도 함.
- 또한 전이나 재발된 호르몬 수용체 양성 유방암에서는 앞에서 설명한 아로마타제 억제제나 tamoxifen 외에도 상황에 따라 선택적 에스트로겐 수용체 저해제(fulvestrant)를 치료에 사용할 수 있음.

2) 한국유방암학회. 2017 유방암백서. 2017.

(2) 약제 특성3)

- 신청품은 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포성장인자수용체2 (HER2)-음성인 여성의 진행성 또는 전이성 유방암에서 단독 혹은 palbociclib과 병용 요법으로 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 억제 시킬 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.

3) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13e. 2018. Chapter 68: Hormones and Related Agents in the Therapy of Cancer

4) selective estrogen receptor down-regulator

5) selective estrogen receptor modulator

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서 6)7)8)9) 및 임상진료지침 10)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 임상진료지침(2018. v3.)에 따르면, 4기 혹은 재발성인 ER 및 /또는 양성의 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.

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.

(4) 임상시험 결과

1) 폐경 후 여성에서 단독요법

- [FALCON]¹⁴⁾ 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(중앙값 13.8개월) 보다 신청품군(중앙값 16.6개월)에서 유의하게 연장되었음(HR 0.797, 95% CI 0.637–0.999, p=0.0486).
 - 내장전이가 없는 환자에서 무진행 생존기간의 중앙값은 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 진행된¹⁵⁾ 에스트로겐 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(중앙값 5.5개월) 대비 신청품 500mg군(중앙값 6.5개월)에서 유의하게 연장됨(HR 0.80, 95% CI 0.68–0.94, p=0.006)¹⁶⁾.
 - 전체 생존기간의 최종 분석결과, 전체 생존기간 중앙값은 신청품 500mg군 26.4개월, 신청품 250mg군 22.3개월로 분석됨(HR 0.81, 95% CI 0.69–0.96, nominal P=0.02)¹⁷⁾.

2) 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 팔보시클립과 병용

- [PALOMA-3]¹⁸⁾¹⁹⁾ 이전에 내분비요법 후 진행된²⁰⁾ 호르몬 수용체-양성

14) 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.

15) 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.

16) 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.

17) 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.

18) Turner NC, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):209–19.

19) 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.

및 HER2-음성인 전이성 유방암 여성 환자(521명)를 대상으로 수행한 다기관, 이중맹검, 3상 무작위배정 비교임상시험 최종 분석결과, 1차 결과 변수인 무진행 생존기간의 중앙값은 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 중앙값은 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, $p<0.09$)²¹⁾.

(5) 학회의견

1) 폐경 후 여성에서 단독요법²²⁾

- 해당 적응증에서 신청품은 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 의견임.

2) 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 팔보시클립과 병용²³⁾

- 신청품+palbociclib 병용요법은 내분비약제에 표적항암제를 병용하는 요법으로, 기존 약제 대비 효과와 안전성이 개선된 치료요법이므로, 국내 환자들에게 반드시 필요한 치료 대안이며, 특히 암이 빠르게 진행되는 폐경 전 유방암 환자들에게 유일한 표적항암제 치료 대안으로써 항암화학요법 투여를 늦추는 이점이 있다는 의견임.

20) 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.

21) 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.

22) 한국유방암학회(██████████)

23) 대한종양내과학회(██████████), 한국유방암학회(██████████)

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 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 공고²⁴⁾되어 있어 대체가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토 결과 (암질환심의위원회, 2018년 4월 11일)

1) 폐경 후 여성에서 단독요법

9. 유방암(breast cancer)

[2군 항암제 단독 또는 병용요법]

3. 고식적요법(palliative)

나. 투여단계: 1차 이상

연번	항암요법	투여대상
22	fulvestrant	호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성, 폐경기 이후 여성의 진행성 또는 전이성 유방암

2) 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 팔보시클립과 병용

9. 유방암(breast cancer)

[2군 항암제 단독 또는 병용요법]

3. 고식적요법(palliative)

다. 투여단계: 2차 이상

연번	항암요법	투여대상
19	palbociclib + fulvestrant	아래의 조건을 모두 만족하는 전이성, 재발성 유방암 ① HER2 음성 ② 호르몬 수용체 양성 ③ 이전에 내분비요법 후 진행된 경우 (고식적 요법 투여 중 또는 투여 종료 후 1달 이내에 진행된 경우, 수술 후 보조요법 투여 중 또는 투여 종료 후 1년 이내에 진행된 경우도 인정함) ④ 이전에 CDK inhibitor 또는 fulvestrant를 투여 받은 적이 없는 경우 ※ 폐경기 전 및 주폐경기 여성의 경우 LHRH agonist를 함께 투여해야함

24) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험심사평가원 공고 제2019-31호 (2019.2.13.시행) I.항암화학요법 9. 유방암

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- (수재 현황) 신청품은 A7 국가 약가집 모두에 수재되어 있음.
- (제외국 평가결과) 신청품은 폐경 후 여성에서 단독요법으로 pCODR (캐나다) 및 SMC (스코틀랜드)에서 급여가 권고되었으며, NICE (영국)에서는 권고되지 않음.