제브타나주(카바지탁셀아세톤용매화물,(주)사노피-아벤티스코리아)

가. 약제 정보

<table>
<tr><th>구 분</th><th>내 용</th></tr>
<tr><td>심의대상 구분</td><td>결정신청</td></tr>
<tr><td>주성분 함량</td><td>cabazitaxel acetone solvate 42.8mg/mL
(cabazitaxel 무수비용매화물로서 40mg (바이알(1.5mL)당 60mg)</td></tr>
<tr><td>제형 및 성상</td><td>황색~황갈색을 나타내는 투명한 유상의 본액이 들어있는 바이알과 맑고 투명한 액상의 용매가 들어있는 바이알로 되어있는 주사제</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td>프레드니솔론과 병용하여, 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법 치료를 받은 적이 있는 전이성 거세저항성 전립선암의 치료</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td>프레드니솔론과 병용하여 이 약 25mg/m^{2}을 매 3주마다 1시간 동안 정맥 주입한다. 프레드니솔론은 이 약을 투여하는 동안 1일 10mg을 지속적으로 경구투여한다.

용량조절
이 약을 투여 받은 환자에서 독성이 나타날 경우 용량 조절은 다음과 같이 권장된다.
<table>
<tr><th>독성</th><th>용량 변경</th></tr>
<tr><td>G-CSF를 포함한 적절한 치료에도 불구하고 3 등급 이상의 호중구 감소증이 1주일 이상 지속되는 경우</td><td>호중구 숫자가 1,500 cells/mm^{3}를 초과할 때까지 치료를 중단하고, 이 약의 용량을 20 mg/m^{2}으로 감량한다. 이차 예방을 위해 G-CSF를 투여한다.</td></tr>
<tr><td>열성 호중구 감소증</td><td>개선 또는 완치된 후 호중구 숫자가 1,500 cells/mm^{3}를초과할 때까지 치료를 중단하고, 이 약의 용량을 20 mg/m^{2}으로 감량한다. 이차 예방을 위해 G-CSF를 투여한다.</td></tr>
<tr><td>적절한 치료, 수액 및 전해질 보충에도 불구하고 3 등급 이상의 설사 또는 지속적인 설사가 발생하는 경우</td><td>개선 또는 완치될 때까지 치료를 중단하고, 이약의 용량을 20 mg/m^{2}으로 감량한다.</td></tr>
<tr><td>2등급을 초과하는 말초 신경병증</td><td>개선될 때까지 치료를 중단하고, 이 약의 용량을 20mg/m^2 으로 감량한다.</td></tr>
</table>
이 약을 20 mg/m^{2}으로 감량한 후에도 이러한 반응이 지속될 경우 투여를 중단한다.

전치료
이 약 투여 시 발현될 수 있는 위험 및/또는 중증의 과민성을 감소시키기 위하여 전치료를 해야 한다. 이 약의 투여 최소 30분 전에</td></tr>
</table>

	다음의 약물을 정맥 투여한다. - 항히스타민 (덱스클로르페니라민 5mg 또는 디펜히드라민 25mg 또는 이와 동등한 항히스타민), - 코르티코스테로이드 (덱사메타손 8mg 또는 이와 동등한 스테로이드), - H2 길항제 (라니티딘 50mg 또는 이와 동등한 H2 길항제) 구토 예방이 권장되며, 필요한 경우 경구 또는 정맥 주입으로 투여할 수 있다.
의약품 분류	421(항악성종양제), 전문, 희귀의약품
품목허가일	2011년 3월 31일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 전립선암은 전 세계적으로 남성에서 발병하는 암 중 두 번째로 흔한 암종이며, 우리나라에서도 지난 15년간 전립선암의 발생률이 2배 이상 증가하여 현재 남성암 중 발생률에 있어 4위를 차지함.

- 중앙암등록본부에서 발표한 2014년 암 현황[1]에 따르면, 전립선암 전체 유병자 수는 62,256명(4.2%), 발생자 수는 9,785명이었음.
- 조기 발견 및 적극적인 치료로 인해 전체 전립선암의 생존율이 향상되고 있으나 일부 환자는 전이 상태에서 진단되며 근치적 절제술이나 방사선 치료 이후에도 약 25-30%에서 재발하며 이 중 일부는 진행하여 전이성 전립선암 상태에 이르게 됨.
- 전립선암은 전립선의 주변부에서 가장 흔히 발생하며, 특징적으로 딱딱하고, 결절을 이루며 불규칙적인 특징을 보임.
- 전립선암은 호르몬 의존적인 질환으로 전립선 세포 내에서 생성되는 dihydrotestosterone(DTH)는 전립선의 성장 및 기능에 중요한 역할을 담당할 뿐만 아니라, 전립선 암세포의 성장, 분열 및 진행에 관여함[2].
  - 전립선암의 성장 및 진행은 안드로겐 수용체 및 수용체 신호전달 체계에 의존함.
- 전립선암은 증상, 비정상적 직장수지 검사소견, PSA 상승을 통해 진단하며 일반적으로 직장수지검사나 PSA 수치 이상 시 조직검사를 시행함.
  - 전립선특이항원(Prostate specific antigen, PSA)은 전립선 특이적으로 전립선염, 양성 전립선 과증식 및 전립선암에서 모두 증가함.
  - PSA가 4ng/mL 이상이며 비정상적인 직장수지검사를 가진 남성의 25%에서, PSA가 2.0-4.0ng/mL이며 정상적인 직장수지검사를 가진 남성의 약 17%에서 전립선암이 발견됨.
- 거세저항성 전립선암(castrate-resistant prostate cancer, CRPC)은 약물적 혹은 수술적 치료를 통하여 테스토스테론을 50ng/mL 혹은 그 이하로 저하시킴에도 불구하고 질환이 진행되는 상태를 의미함.
  - 전이성 거세저항성 전립선암은 전립선특이항원(Prostate specific antigen, PSA)의 상승과 연조직 전이가 없는 골 전이, 골 또는 내장 전이가 없는 결

1) 국가암등록사업 연례보고서(2014년 암등록통계), (2016.12.)

2) LEE JL. Hormonal therapy and chemotherapy for advanced prostate cancer. J Korean Med Assoc 2015 January; 58(1): 30-41

절 전이, 그리고 골 질환이 없는 내장 전이의 형태로 나타남.

- 거세저항성 전립선암에서의 PSA의 상승은 안드로겐 수용체를 통한 신호전달이 지속적으로 이루어지고 있음을 의미하며 이는 종양 내 안드로겐 상승을 유발하는 안드로겐 생합성 효소의 증가, 낮은 농도의 안드로겐에서도 신호전달이 가능하게 하는 수용체의 과발현 등을 유발함.

○ 전이성 거세저항성 전립선암의 치료[3)4)5)6)]

- 진행성 전립선암에서의 치료는 약물치료나 수술적 방법으로 남성호르몬을 제거하는 것임. 90% 이상의 남성 호르몬은 고환에서 기인하고, 1% 미만은 부신에서 합성됨. 수술적 고환절제술 외에, 약물치료는 남성호르몬 농도를 낮추는 약제와 안드로겐 수용체에 작용하나 신호전달은 하지 않는 두 가지 약제로 분류됨.

- 진행성 전립선암에서 남성호르몬 차단치료가 매우 효과적이나 대부분의 환자는 평균 1년 6개월 내 거세저항성 전립선암상태로 진행함. 거세저항성을 진단하기 위해서는 혈중 남성호르몬이 거세 수준으로 감소되어 있음을 반드시 확인하여야 하고 병이 진행하는 증거, 즉 PSA의 상승, 골전이 병변 수의 증가, 림프절 또는 장기 전이의 크기 증가 또는 새로운 병변의 출현 등이 확인되어야 함. 남성호르몬 신호체계의 변화가 거세저항성으로의 진행에 있어 중심적인 역할을 하며 이러한 진행 기전을 차단하는 약제가 임상시험 결과 생존에 개선을 보임.
  - 세포독성 항암치료: mitoxantrone은 전이성 환자에서 통증완화 등 삶의 질 측면에서 인정받았으며, docetaxel은 표준치료법으로서 PFS 및 OS의 연장, 통증완화, 삶의 질 개선을 입증함. cabazitaxel은 docetaxel과 유사한 작용기전인 미세포관 중합(microtubule polymerization)을 억제하는 약제로 다약제내성 당단백에 의해 세포외로 방출되지 않으며, 도세탁셀 치료 병력이 있는 거세저항성 전립선암 환자에서 PFS 및 OS의 연장, PSA 감소를 입증함.
  - 남성호르몬 생산 억제제: 혈중 테스토스테론 수치가 거세수준으로 유지되더라도 거세저항성 전립선암 환자의 종양 내의 남성호르몬 및 그 유도체는 정상 남성 수준으로 유지되며 이는 전립선암이 자체적으로 남성호르몬을 생산할 수 있기 때문임. Abiraterone은 스테로이드 호르몬 생성 경로의 중간체인 pregneolone 유도체로 17-α-hydroxylase 및 C17,20-lyase를 차단함으로서 남성호르몬 생성을 억제하며, 도세탁셀 치료를 시행한 환자에서 PFS

3) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e(2015), Chapter 68. Cancer of the Prostate

4) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e(2018), Chapter 95. Benign and malignant disease of the prostate

5) Campbell-Walsh Urology 11e(2017), Chapter 121. Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer

6) Lee JL, Hormonal therapy and chemotherapy for advanced prostate cancer, J Korean Med Assoc 2015 Januaryl; 58(1): 30-41

와 OS의 연장을 입증함. 또한 도세탁셀 치료 경험이 없는 무증상 또는 경미한 증상을 가진 거세저항성 전립선암 환자에서도 PFS 및 OS의 연장, PSA 반응률, 그리고 삶의 질에 효과를 입증함.

- 남성호르몬 수용체 차단제: enzalutamide는 남성호르몬 수용체에 대한 친화도가 높으며, 남성호르몬과 안드로겐 수용체 결합 이성체의 세포질에서 핵으로의 이동과 DNA의 ARE(androgen responsive element)와의 상호작용을 억제함. enzalutamide는 도세탁셀 치료 경험이 있는 거세저항성 전립선암 환자에서 PFS 및 OS의 연장을 입증하였고, 도세탁셀 치료 전의 무증상이나 경미한 증상의 거세저항성 전립선암 환자에서도 PFS, OS 및 항암치료까지 기간 연장 등을 입증함.
- 골대사 및 골전이 치료: 진행성 전립선암은 흔히 골격전이를 동반하며 거세저항성 전립선암 환자에서 골격전이는 약 90%에 달함. 거세치료에 의한 골다공증 예방하기 위해서는 calcium과 vitamin D치료를 시행하며, 고위험군의 경우 bisphosphonate약물치료를 시행함. 골격전이에 동반된 통증 조절을 위해 칼슘 유사체로서 radium-233의 핵종치료를 시행하며, radium-233은 골격관련합병증 발생 기간, 척추압박증후군 발생률, OS 및 PFS의 기간 연장을 입증함.
- 면역치료: Sipuleucel-T 면역치료는 무증상의 또는 증상이 미미한 거세저항성 전립선암 환자에서 OS의 연장을 입증하였고, ipilimumab 등의 약물의 임상연구가 진행중임.

(2) 약제 특성

○ 신청품은 “프레드니솔론과 병용하여, 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법 치료를 받은 적이 있는 전이성 거세저항성 전립선암의 치료”에 허가받은 약제로, 튜불린에 결합하는 새로운 탁산계 cytotoxic agent임.

- 도세탁셀 또는 파클리탁셀과는 유사한 작용기전인 미세포관 중합(microtubule polymerization)을 억제하는 약제로 다약제내성 당단백에 의해 세포외로 방출되지 않아, 도세탁셀에 저항성인 전립선암에 효과를 나타내며,[7)8)9)10)11)] 세포내 미세관을 안정화시켜 유사분열과 분열간기의 세포기능을 방해하고, 안드로겐 수용체 활성 및 핵 전이를 저해함[12)].

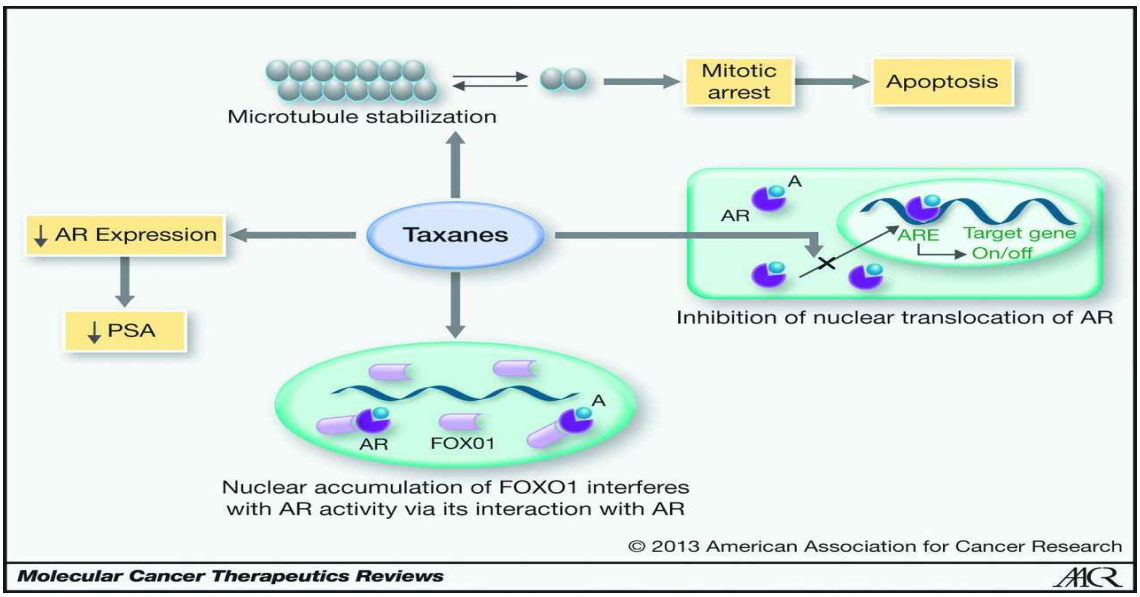
7) Mellado et al. Dividing Into Cabazitaxel's Mode of Action:: More Than a Taxane for the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. Clinical Genitourinary Cancer, 2015, Vol 14, No. 4, 265-70

8) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e(2015), Chapter 68. Cancer of the Prostate

9) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e(2018), Chapter 95. Benign and malignant disease of the prostate

10) Campbell-Walsh Urology 11e(2017), Chapter 121. Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer

11) Pharmacotherapy: A Pathophysiology approach, 10e(2018) > Chapter 131: Prostate cancer General Approach to Treatment



○ 관련 학회의견에 따르면 신청품은 도세탁셀 치료를 받은 거세저항성 전이성 전립선암 환자의 치료에서 enzalutamide, abiraterone과 함께 높은 수준으로 권고되고, 이들과 직접비교임상연구가 수행된 적은 없으나, 제외국의 평가 시 수행된 분석(NICE: 네트워크메타분석)에서 세 약물의 효과에 유의한 차이가 없다는 결론을 도출한 분석은 적절히 수행된 것으로 판단된다는 의견임[13)14)15)16)].

- 또한, 신청품은 기존 탁산제제 내성을 극복하기 위해 개발된 약물로, 도세탁셀에 저항성을 갖고 있는 다제 내성 종양세포에서도 높은 활성을 유지하여 도세탁셀 저항성을 가진 전립선암에 특히 유용하며,

- 안드로겐 수용체 등에 독립적인 작용기전으로 이들과 교차내성이 없는 등의 약리적 장점을 갖고 있는 점[17)]은 상당한 치료적 장점으로 평가되어야 한다는 의견임.

  ▪ 아울러, 거세저항성 전립선암 치료제 선택을 위한 후향적 연구[18)]에서 남성호르몬 박탈치료에 반응이 좋지 않아 거세저항성 전립선암까지 진행하는 시간이 짧았던 경우 세포독성 항암제가 좋은 효과를 나타냈으

12) Sucharita J et al. New Paradignms in Microtubule-Mediated Endocrine Signaling in Prostate Cancer. AACR., 2013, 12(5); 555-66

13) 대한비뇨기종양학회 ([redacted])

14) 대한비뇨기과학회 ([redacted])

15) 대한종양내과학회 ([redacted])

16) 대한암학회 ([redacted])

17) Mellado et al. Dividing Into Cabazitaxel's Mode of Action:: More Than a Taxane for the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. Clinical Genitourinary Cancer, 2015, Vol 14, No. 4, 265-70

18) David Lorente et al. Optimal Treatment Sequence for Metastatic Castration-resistant Prostate cancer. EUROPEAN UROLOGY FOCUS 2(2016) 488-498

며, 호르몬 기반 약제의 효과가 없는 경우 탁산계열 항암제는 효과가 유지된다는 연구결과[19]가 존재한다는 의견을 제시함.

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 교과서[20][21][22][23] 및 임상진료지침[24][25][26][27][28][29][30][31][32]에서 신청품을 도세탁셀을 포함한 화학요법 치료를 받은 적이 있는 전이성 거세저항성 전립선암의 치료에 추천하고 있음.

① NCCN guidelines[33]

- NCCN 가이드라인에서는 abiraterone+prednisone, enzalutamide, cabazitaxel을 이전 도세탁셀 치료경험이 있는 전이성 거세저항성 전립선암 환자에서 category 1으로 권고하고 있음.

---

19) Emmanuel S. Antonarakis et al. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. JAMA Oncol. 2015;1(5):582-591

20) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e(2015), Chapter 68. Cancer of the Prostate

21) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e(2018), Chapter 95. Benign and malignant disease of the prostate

22) Campbell-Walsh Urology 11e(2017), Chapter 121. Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer

23) Pharmacotherapy: A Pathophysiology approach, 10e(2018) > Chapter 131: Prostate cancer General Approach to Treatment

24) NCI(National Cancer Institute), 2017, Chemotherapy for hormone-resistant prostate cancer Evidence (chemotherapy for hormone-resistant prostate cancer)

25) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 2.2018. Prostate cancer

26) Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up , (2015) treatment of castrate-resistant prostate cancer

27) Systemic Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline, (2014)

28) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology (2016)

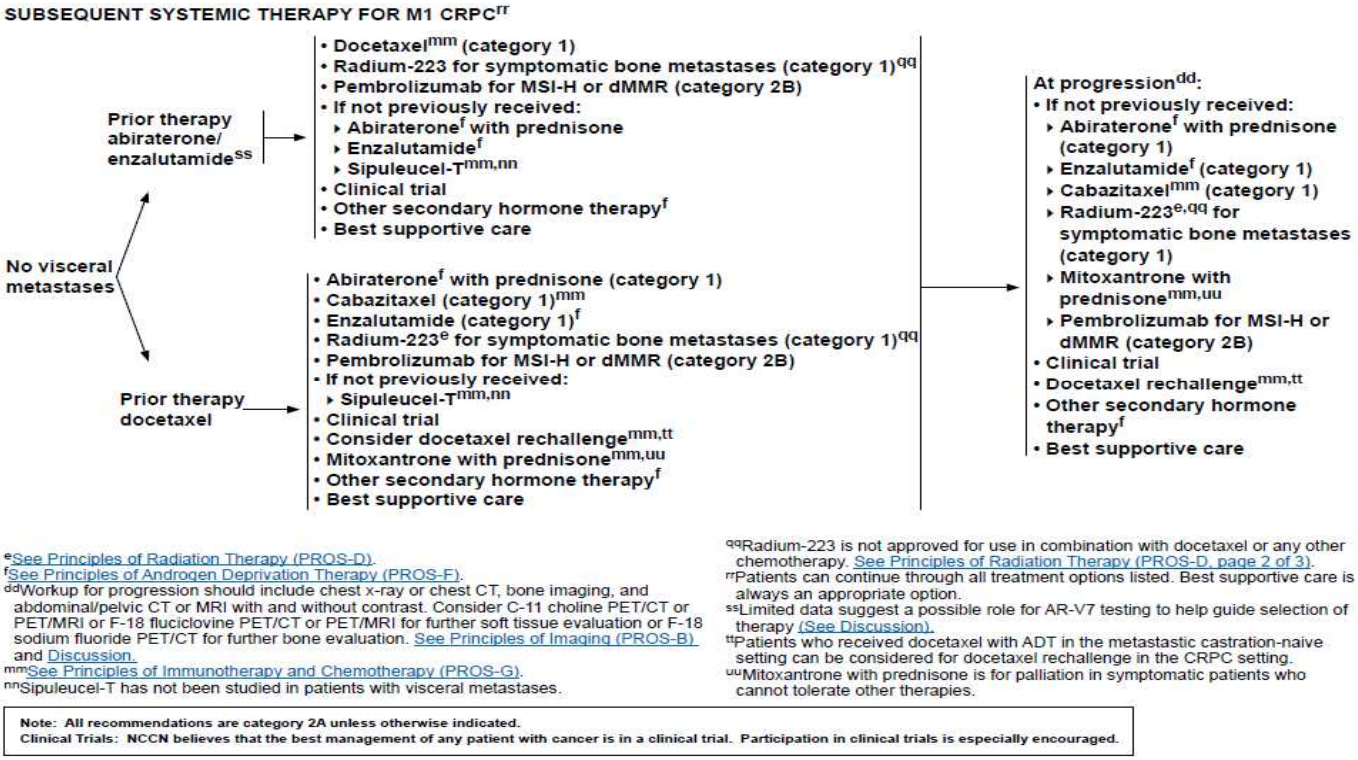
29) The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castraition-resistant prostate cancer(CRPC)

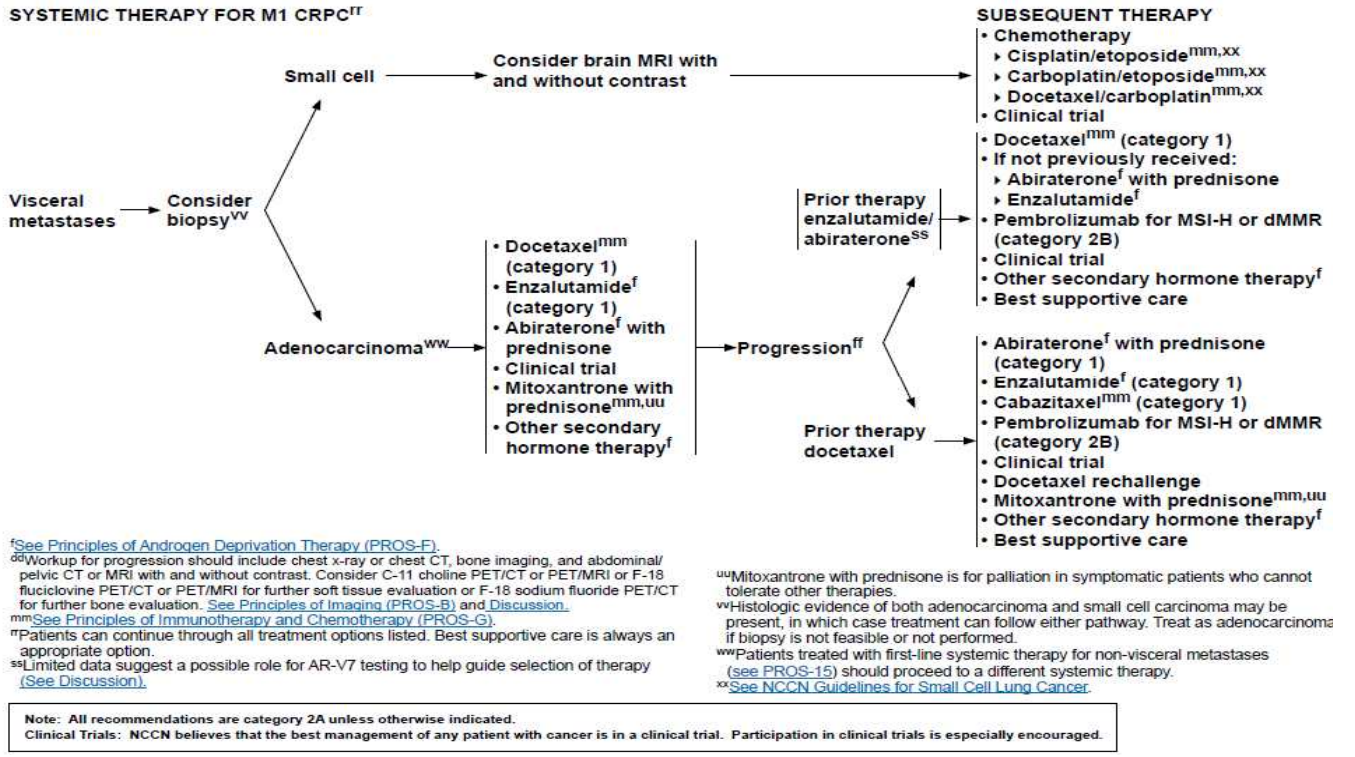
30) Michael S et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA guidelines. 2015 American Urological Association Education and Research

31) 한국임상암학회 전이성 전립선암 치료지침, 대한내과학회지: 제92권 제 2호 2017

32) 대한비뇨기종양학회 전립선암 진료지침, Chapter 14. 거세저항성 전립선암의 전신적 치료 (2017)

33) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) version 2.2018. Prostate cancer





② ESMO guidelines[34)]

- ESMO 가이드라인에서는 abiraterone, enzalutamide, cabazitaxel, 그리고 radium-223을 이전 도세탁셀 치료경험이 있는 거세저항성 전립선암 환자에서 [I,A]로 권고하고 있음.

34) Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up , (2015) treatment of castrate-resistant prostate cancer

Treatment of castrate-resistant prostate cancer (CRPC)

- Abiraterone or enzalutamide are recommended for asymptomatic/mildly symptomatic men with chemotherapy-naïve metastatic CRPC [I, A].
- Radium-223 is recommended for men with bone-predominant, symptomatic metastatic CRPC without visceral metastases [I, A].
- Docetaxel is recommended for men with metastatic CRPC [I, A].
- Sipuleucel-T is an option in asymptomatic/mildly symptomatic patients with chemotherapy-naïve metastatic CRPC [II, B].
- In patients with metastatic CRPC in the post-docetaxel setting, abiraterone, enzalutamide, cabazitaxel and radium-223 (in those without visceral disease) are recommended options [I, A].

③ EAU guidelines[35)]

- EAU guidelines에서는 abiraterone, enzalutamide, cabazitaxel, 그리고 radium-223을 이전 도세탁셀 치료경험이 있는 거세저항성 전립선암 환자에 권고하고 있음.

Table 5 – Guidelines for management of castration-resistant prostate cancer

Recommendation	LE	GR
Ensure that testosterone levels are confirmed to be <50 ng/ml before diagnosing CRPC.	4	A
Do not treat patients for nonmetastatic CRPC outside of a clinical trial.	3	A
Counsel, manage, and treat patients with mCRPC in a multidisciplinary team.	3	A
In men treated with maximal androgen blockade, stop antiandrogen therapy once PSA progression is documented. *Comment: At 4–6 wk after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual antiandrogen withdrawal effect will be apparent.*	2a	A
Treat patients with mCRPC with life-prolonging agents. Base the choice of first-line treatment on the performance status, symptoms, comorbidities, and extent of disease (alphabetical order: abiraterone, cabazitaxel docetaxel, enzalutamide, Ra 223, sipuleucel-T).	1b	A
Offer patients with mCRPC who are candidates for cytotoxic therapy, docetaxel with 75 mg/m^2 every 3 wk.	1a	A
Base second-line treatment decisions of mCRPC on pretreatment performance status, comorbidities, and extent of disease.		B
Offer bone-protective agents to patients with skeletal metastases to prevent osseous complications; however, the benefits must be balanced against the toxicity of these agents, and jaw necrosis in particular must be avoided.	1a	B
Offer calcium and vitamin D supplementation when prescribing either denosumab or bisphosphonates.	1b	A
Treat painful bone metastases early on with palliative measures such as external beam radiotherapy, radionuclides, and adequate use of analgesics.	1a	B
In patients with spinal cord compression, start immediate high-dose corticosteroids and assess for spinal surgery followed by irradiation. Offer radiation therapy alone if surgery is not appropriate.	1b	A

CRPC = castration-resistant prostate cancer; GR = grade of recommendation; LE = level of evidence; mCRPC = metastatic castration-resistant prostate cancer.

④CAU guidelines[36)]

- CAU guidelines에서는 abiraterone, enzalutamide, cabazitaxel, 그리고 radium-223을 도세탁셀 치료경험이 있는 전이성 거세저항성 전립선암 환자에 권고하고 있음.

4. Metastatic CRPC who progress after docetaxel-based chemotherapy

Options with survival benefit

- Cabazitaxel (25 mg/m^2) plus prednisone (5 mg/day) (Level 1, Grade A)
- Abiraterone acetate (1000 mg per day) plus prednisone (5 mg twice daily) (Level 1, Grade A)
- Enzalutamide (160 mg/day) (Level 1, Grade A)
- Radium-223 q 4 weeks for 6 cycles (Level 1 Grade A)

Options with unknown survival benefit

- Docetaxel plus prednisone re-exposure in patients who have had a previous favorable response to docetaxel may be reasonable (Expert Opinion). Mitoxantrone plus prednisone may be offered for palliative pain relief (Grade C).

35) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology (2017)

36) The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castraition-resistant prostate cancer(CRPC)

⑤AUA guidelines[37)]

- AUA guidelines에서는 aibraterone, enzalutamide, cabazitaxel을 도세탁셀 치료경험이 있는 전이성 거세저항성 전립선암 환자에 권고하고 있음.

Index Patient 5

15. Clinicians should offer treatment with abiraterone + prednisone, cabazitaxel or enzalutamide to patients with mCRPC with good performance status who received prior docetaxel chemotherapy. If the patient received abiraterone + prednisone prior to docetaxel chemotherapy, they should be offered cabazitaxel or enzalutamide. [Standard; Evidence Level Grade A (abiraterone) / B (cabazitaxel)/ A (enzalutamide)]

⑥한국임상암학회 전이성 전립선암 치료지침[38)]

- 한국임상암학회 전이성 전립선암 진료지침에서는 신청품을 프레드니솔론과 병용하여 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법 치료를 받은 적이 있는 거세저항성 전이선암의 치료로 고려하여야 한다고 권고하고 있음.

⑦대한비뇨기종양학회 전립선암 진료지침[39)]

- 대한비뇨기종양학회 전립선암 진료지침에서는 cabazitaxel, enzalutamide, abiraterone을 전이성 거세저항성 전립선암 치료에 근거수준 1a로 권고하고 있음.

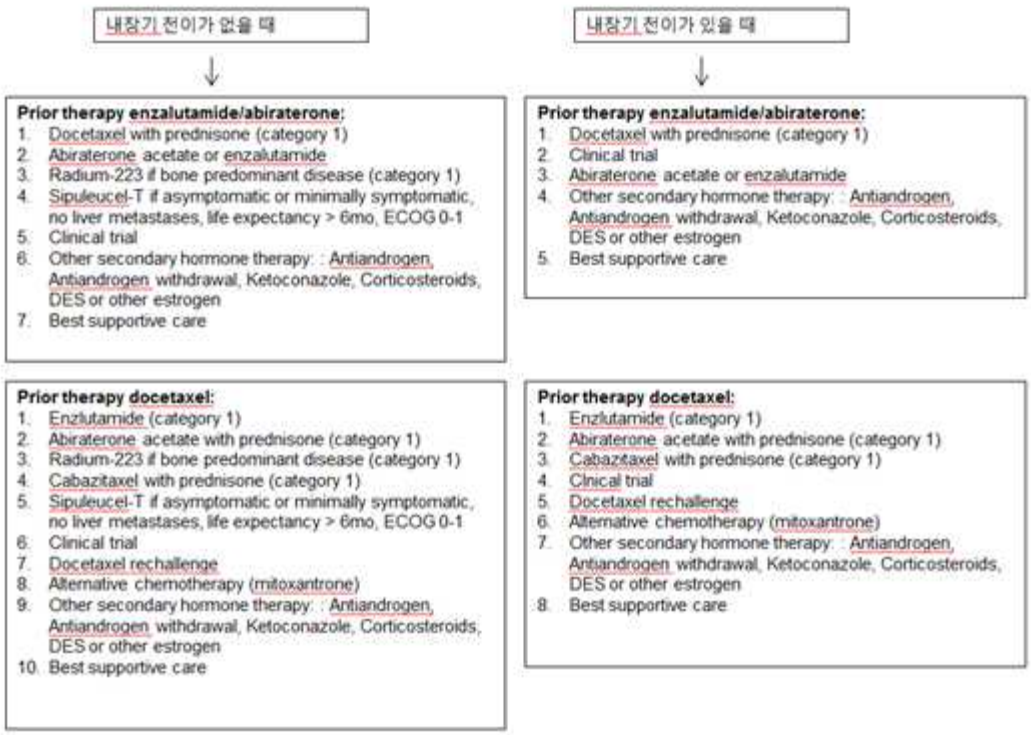
권고	근거 수준
전이성 거세저항성 전립선암에서의 2차 전신치료	
Enzalutamie와 abiraterone acetate는 docetaxel 치료가 실패한 CRPC 환자의 경우에 전체생존율의 향상에 유의한 효과가 입증되었다	LE: 1a
Cabazitaxel 역시 docetaxel 치료가 실패한 환자에게 있어서 2차 항암치료로 고려할 수 있다.	LE: 1a
Albiraterone 혹은 cabazitaxel 중 어느 것이 더 환자의 생존율 향상에 이득이 되는지에 대한 무작위 연구는 아직 없으나, 안전성, 효율성 및 환자의 내약성과 같은 요소를 종합적으로 고려하여 약제를 선택한 후 치료를 시작하여야 한다.	LE: 1a

37) Michael S et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA guidelines. 2015 American Urological Association Education and Research

38) 한국임상암학회 전이성 전립선암 치료지침, 대한내과학회지: 제92권 제 2호 2017

39) 대한비뇨기종양학회 전립선암 진료지침, Chapter 14. 거세저항성 전립선암의 전신적 치료 (2017)

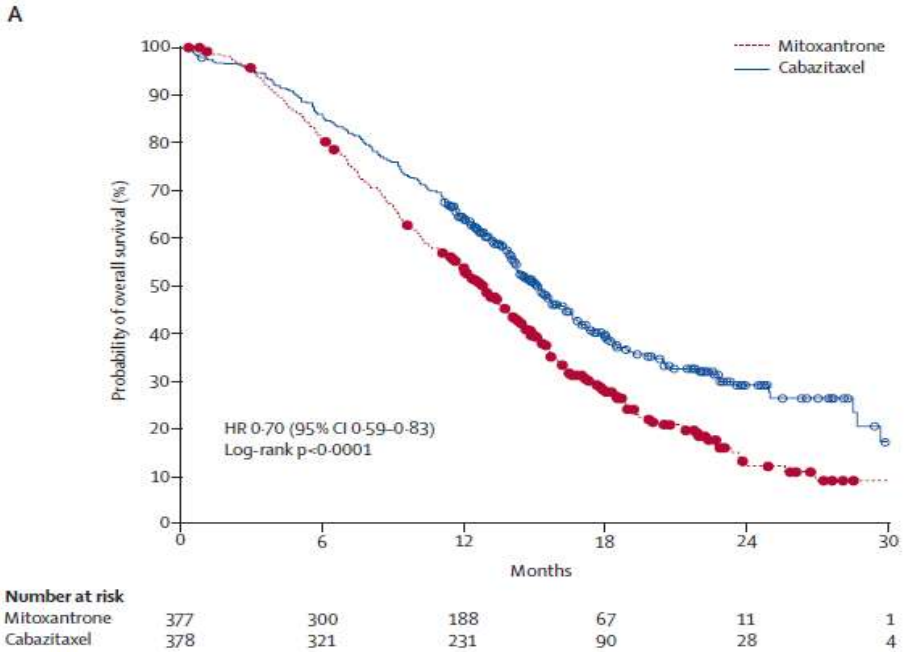
Subsequent systemic therapy for M1 castration recurrent prostate cancer



(4) 임상시험 결과

○ [TROPIC][40] 도세탁셀 치료 이후의 전이성 거세저항성 전립선 암 환자(n=755명)를 대상으로 무작위배정, 공개, mitoxantrone+prednisone 대조, 3상 임상시험을 수행하였으며, 1차 평가지표는 전체생존기간을 평가함.

- 1차 평가 변수인 전체생존기간의 중앙값은 신청품+prednisone군에서 유의하게 연장됨(15.1 vs. 12.7개월, HR 0.70, 95% CI 0.59-0.83, p<0.0001).



- 2차 평가 변수인 무진행생존(PFS)기간의 중앙값은[41]은 신청품+prednisone에서 유의하게 연장되었고(2.8 vs. 1.4개월, HR 0.74, 95% CI 0.64-0.86, p<0.0001), 신청품+prednisone에서 종양과 PSA 진행까지의 시간의 중앙값이 유의하게 연장됨.
  - PSA 진행까지 시간의 중앙값[42]은 신청품+prednisone에서 유의하게 연장됨(6.4 vs. 3.1개월, HR 0.75, 95% CI 0.63-0.90, p=0.001).
  - 종양 진행까지 시간의 중앙값[43]은 신청품+prednisone에서 유의하게 연장됨(8.8 vs. 5.4개월, HR 0.61, 95% CI 0.49-0.76, p<0.0001).
- Grade 3 이상의 혈액학적 이상반응은 호중구 감소증(신청품 군 82%, 대조군 58%)이고 비혈액학적 이상반응은 설사(각각 6%, <1%)임.

---

40) De Bono et al., Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial, Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.

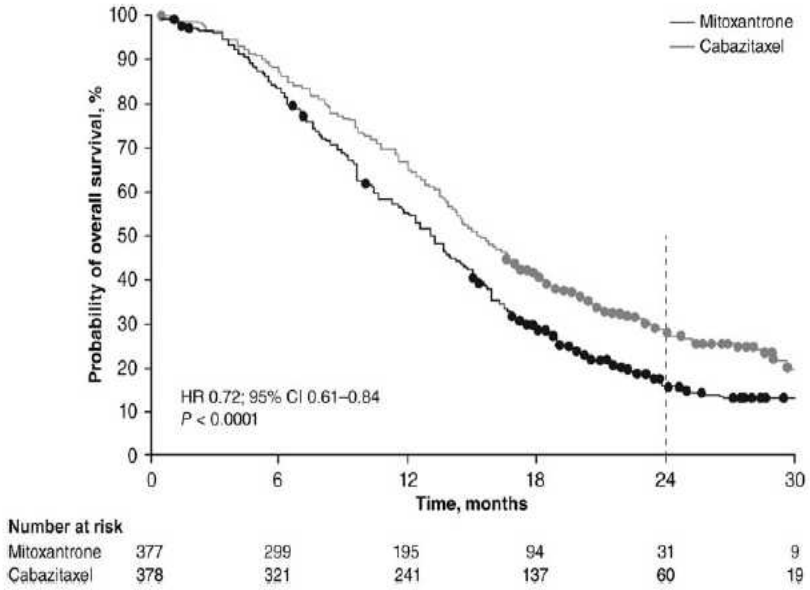
41) A composite endpoint of progression-free survival, defined as the time between randomisation and the first date of progression as measured by PSA progression, tumour progression, pain progression, or death.

42) Increase of ≥25% over nadir PSA concentration provided that the increase in the absolute PSA value was ≥5μg/L for men with no PSA response, or ≥50% over nadir for PSA responders

43) The number of months from randomisation until evidence of progressive disease(RECIST)

○ [TROPIC 후속관찰][44] 도세탁셀 치료 이후의 전이성 거세저항성 전립선암 환자(n=755명)를 대상으로 한 무작위배정, 공개, mitoxantrone+prednisone 대조, 3상 임상시험(TROPIC)의 후속관찰시험을 수행하였으며, 1차 평가지표인 전체생존율을 평가함.

- 1차 평가 변수인 전체생존율의 추적기간 중앙값은 25.5(IQR 20.7-30.3) 개월이었으며, 2년 이상 생존율은 신청품+prednisone에서 15.9%(60/378)로, 대조군 8.2%(31/377) 대비 높았음(OR 2.11, 95% CI 1.33-3.33).



- 통증평가(pain and analgesic assessment)결과 신청품+prednisone에서 대조군 대비 통증강도(present pain intensity, PPI)가 0.138점 감소됨 (95% CI -0.27-0.01, p=0.035).

- 건강상태(performance status) 평가결과 신청품+prednisone은 대조군에 비해 ECOG performance status 악화가 지연되는 경향을 보이나 유의한 차이 없음.(HR 0.776, 95% CI 0.558-1.080, p=0.1328).

- 말초신경병증(peripheral neuropathies): 말초 감각 신경병증은 신청품+prednisone에서 5.4%, 대조군에서 1.3% 발생 또는 악화로 신청품+prednisone에서 유의하게 많이 발생되었으며(p=0.0035), 말초 운동 신경병증은 신청품+prednisone에서 8.4%, 대조군에서 2.2%로 발생 또는 악화됨.(p=0.0002).

44) Bahl A et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial, Ann Oncol 2013, 24(9):2402-89

(5) 학회의견

○ 관련 학회의견에 따르면 신청품은 도세탁셀 치료를 받은 거세저항성 전이성 전립선암 환자의 치료에서 높은 수준으로 권고되고, 동등 수준으로 권고되는 enzalutamide, abiraterone과 직접비교임상연구가 수행된 적은 없으나, 제외국의 평가 시 수행된 분석(NICE: 네트워크메타분석)에서 세 약물의 효과에 유의한 차이가 없다는 결론을 도출한 분석은 적절히 수행된 것으로 판단된다는 의견임.

- 또한, 신청품은 기존 탁산제제 내성을 극복하기 위해 개발된 약물로, 도세탁셀에 저항성을 갖고 있는 다제 내성 종양세포에서도 높은 활성을 유지하여 도세탁셀 저항성을 가진 전립선암에 특히 유용하며,

- 안드로겐 수용체 등에 독립적인 작용기전으로 이들과 교차내성이 없는 등의 약리적 장점을 갖고 있는 점[45]은 상당한 치료적 장점으로 평가되어야 한다는 의견임.

  ▪ 아울러, 거세저항성 전립선암 치료제 선택을 위한 후향적 연구[46]에서 남성호르몬 박탈치료에 반응이 좋지 않아 거세저항성 전립선암까지 진행하는 시간이 짧았던 경우 세포독성 항암제가 좋은 효과를 나타냈으며, 호르몬 기반 약제의 효과가 없는 경우 탁산계열 항암제는 효과가 유지된다는 연구결과[47]가 존재한다는 의견을 제시함

(6) 진료상 필수 여부

○ 신청품은 “프레드니솔론과 병용하여, 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법 치료를 받은 적이 있는 전이성 거세저항성 전립선암의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가되어 급여되는 enzalutamide가 등재되어 있으므로 대체가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

---

45) Mellado et al. Dividing Into Cabazitaxel's Mode of Action:: More Than a Taxane for the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. Clinical Genitourinary Cancer, 2015, Vol 14, No. 4, 265-70

46) David Lorente et al. Optimal Treatment Sequence for Metastatic Castration-resistant Prostate cancer. EUROPEAN UROLOGY FOCUS 2(2016) 488-498

47) Emmanuel S. Antonarakis et al. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. JAMA Oncol. 2015;1(5):582-591

(7) 급여기준 검토결과

○ 암질환심의위원회(일자 : 2018.3.7.)

15. 전립선암(Prostate Cancer)
[2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여대상	투여단계	투여요법
9	cabazitaxel + prednisolone	이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법에 실패한 전이성 거세저항성(castration-resistant) 전립선암	2차 이상	P, S

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ 신청품은 A7국가 중 미국, 일본, 독일, 이탈리아, 스위스, 영국 약가집에 수재되어 있음[48].

○ 제외국 평가결과

- SMC, NICE, 그리고 PBAC에서는 “이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료”에서 신청품의 급여를 권고함.

※ pCODR(캐나다) 평가결과는 검색되지 않음.

48) 프랑스의 경우 약가책자를 발간하는 회사의 인터넷 자료(http://www.evidal.fr)에 제품이 수재되어 있으나 약가는 검색되지 않음.