

약제 요양급여의 적정성 평가 결과

apalutamide 60mg

(얼리다정(아팔루타마이드), (주)한국안센)

☐ **제형, 성분·함량 :**

- 1정 중 apalutamide 60mg

☐ **효능 효과 :**

- 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용

☐ **약제급여평가위원회 심의일**

2022년 제12차 약제급여평가위원회: 2022년 12월 8일

- 암질환심의위원회: 2022년 2월 23일

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

가. 평가 결과

- [redacted] 급여의 적정성이 있음
- 신청품은 “호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용”에 허가받은 약제로, ADT 단독 요법 대비 임상적 유용성 개선이 인정되고, 제약사가 제시한 위험분담안([redacted])과 건강보험보장성강화정책에 따른 질환의 중증도, 사회적 영향 등을 고려한 경제성평가 결과 비용효과비가 수용 범위에 포함되는 것으로 판단됨.
- 다만, [redacted]와 비교하였을 때, 신청품의 [redacted]이고, 신청품 등재 후 예상 환자수 및 사용량 증가로 재정 영향의 변동 가능성이 높으므로 [redacted] 급여 적정성 있음. 또한, 시장점유율이 증가될 가능성이 높아 재정 영향 등을 협상에 반영할 필요성이 있음.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수여부

- 신청품은 ‘호르몬 민감성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용’에 허가받은 약제로, 현재 mHSPC 1차 요법으로 ADT 단독 요법 및 고용적(high-volume) mHSPC에 1차 요법으로 docetaxel+ADT가 공고¹⁾되어 있어 대체가 능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제 6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움

○ 임상적 유용성

- 신청품은 안드로겐 수용체의 리간드-결합 도메인에 직접 결합하는 선택적인 비스테로이드성 안드로겐 수용체 저해제임²⁾.
- 신청품은 교과서³⁾⁴⁾ 및 임상진료지침⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾에서 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자들에게 사용하도록 추천됨.
 - NCCN 임상진료지침(2023 v1)에 따르면, 신청품은 원격전이가 있는 호르몬 민감성 전립선암의 전신 치료에서, ADT와 병용하는 경우 권고수준 category 1으로 추천됨
 - ASCO 임상진료지침(2021)에서 신청품은 호르몬 민감성 전이성 전립선암환자에서 이전 치료 여부와 관계없이, ADT와 병용하여 투여할 것이 권고됨[Evidence quality: high, Strength of recommendation: strong]
 - ESMO 임상진료지침(2020)에 따르면, 신청품은 호르몬 민감성 전이성 전립선암에서 ADT 병용으로 투여하는 것이 first-line으로 권고됨[I, A]
 - EAU 임상진료지침(2022)에 따르면 전이성(M1) 전립선암 환자에서 ADT와 신청품의 병용투여를 권고함(strong)
 - AUA 임상진료지침(2020)에 따르면, mHSPC 환자에서 ADT와 신청품을 병용 투여하는 것이 권고됨[Gr:A].
- [TITAN_interim]¹²⁾ 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자 1,052명을 대상으로 한 다국가, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 3상 시험으로, 신청약과 ADT 병용 투여한 시험군(n=525), 위약과 ADT 병용 투여한 ADT 단독군(n=527)로 배정하여 1차 평가 지표로 방사선학적 무진행 생존기간(rPFS)과 전체 생존기간(OS)을 평가한 결과,
 - 전체 생존기간 중앙값은 신청품군 68.2개월 ADT 단독군 47.5개월(HR 0.68; 95% CI 0.51-0.89; p = 0.005)로 ADT 단독군에 비해 신청품군에서 유의하게 연장됨, 신청품은 rPFS 중앙값이 도달하지 않았고, ADT 단독군은 22.1개월로 관찰되었음(HR 0.48; 95% CI 0.39-0.60; p<0.001)
 - ✓ 이차 평가 지표인 ‘항암화학요법까지의 시간’이 신청품군에서 유의하게 더 길었음(HR 0.39; 95% CI 0.27-0.56; p<0.001). 그 외의 지표는 통계적인 유의성을 보이지 않았음.

- 3등급 이상의 부작용과 심각한 이상반응의 빈도에서 두 군 사이 유의한 차이 없었음. 가장 흔한 이상반응(3등급 이상)은 신청품의 경우 고혈압(8.4%)와 발진(2.7%)이었고, 위약군은 고혈압(9.1%), 빈혈(3.2%)였음.
- [TITAN_final]¹³⁾ 3상 임상(TITAN study)의 interim analysis(TITAN, 2019) 후, 맹검 해제 및 위약에서 신청품으로 교체 투여를 허용하여 이에 대한 최종 유효성 및 안전성 결과임. ADT 단독군에서 208명(39.5%)의 환자가 신청품으로 교체투여를 진행하였으며, 1차 평가지표로 전체 생존기간(OS)을 평가한 결과,
 - 전체 생존기간에서 신청품군은 중앙값에 도달하지 않았고, 위약군은 52.2개월로 관찰되었으며(HR 0.65; 95% CI 0.53-0.79; $p < 0.0001$), 교체투여의 효과를 보정하기 위한 IPCW 분석 결과 위약군의 전체 생존기간 중앙값은 39.8개월임.(HR 0.52; 95% CI 0.42-0.64; $p < 0.0001$).
 - 모든 부작용 비율은 이전 보고 결과와 유사하였음
- 관련 학회¹⁴⁾에서는 신청품과 ADT 병용요법은 호르몬 민감성 전이성 전립선암 환자에서 ADT 대비 개선된 효과를 보였으며 NCCN, ESMO 등 가이드라인에서도 권고하는 약제로서 현재 mHSPC에서 급여되고 있는 기존 약제들의 급여 범위, 내약성 등을 고려할 때, 전체 mHSPC 환자에 효과적인 신청품의 급여가 필요하다는 의견임.
 - 아울러, 신청품과 abiraterone, enzalutamide는 안드로겐 수용체를 표적작용 하는 약제(ARTA; androgen receptor target agent)로, 모두 호르몬 민감성 전이성 전립선암에서 표준치료로 권고되는 치료제이므로, 신청품의 투약비용이 abiraterone 또는 enzalutamide의 투약비용과 유사할 경우 신청품을 비용효과적으로 판단할 수 있겠다는 의견임.

○ 비용 효과성

- (경제성평가) ‘호르몬 민감성 전이성 전립선암(mHSPC)’에서 ADT 단독요법 대비 신청품(apalutamide)과 ADT 병용의 비용효용 분석결과, 기본분석의 ICER는 ADT 대비 표시가 기준 [REDACTED] 원/QALY이며 실제가 기준 [REDACTED] 원/QALY임.
- (위험분담제) 신청품은 “호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용”의 경우 신청약제와 치료적 위치가 동등한 제품이 없으며 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 해당된다고 볼 수 있으므로 위험분담 적용대상임. 제약사에서 제시한 [REDACTED]안은 적절한 것으로 판단되나 [REDACTED]이 필요함.

○ 재정 영향¹⁵⁾

- 해당 적응증의 환자수는 약 [REDACTED]명이고, 신청품 도입 후 절대재정소요금액은 표시가격 기준 1차년도 약 [REDACTED]억원, 3차년도 [REDACTED]억원, 실제가격 기준 1차년도 약 [REDACTED]억원, 3차년도 약 [REDACTED]억원이 예상됨. 대체 약제의 대체로 인해 재정소요금액¹⁶⁾이 1차년도에 약 [REDACTED]억원~[REDACTED]억원, 3차년도에 [REDACTED]억원~[REDACTED]억원 증가할 것으로 예상됨(신청품과 병용

요법인 ADT가격 포함)

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

○ 제외국 약가집 수재 현황

- A7 국가 중 7개국(미국, 일본, 프랑스, 독일, 이탈리아, 영국, 스위스) 약가집에 수재되어 있음

Reference

- 1) 암환자에게 처방 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 대한 세부사항. 건강보험심사평가원 공고 제2022-254호(2022.11.1. 시행) I.항암요법 15. 전립선암(Prostate Cancer)
- 2) Cambell Walsh Wein Urology, 12e.> Chapter 162 Treatment of Castration Resistant Prostate Cancer.
- 3) Cecil Essentials of Medicine, 10e.> Genitourinary Cancers.
- 4) Conn's Current Therapy, 2022> Prostate Cancer.
- 5) NCCN Guidelines Version 1. 2023. Prostate Cancer
- 6) Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2020.
- 7) Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update, 2021.
- 8) EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer, update. March 2022.
- 9) Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I, 2020.
- 10) 전이성 전립선암 치료지침. 2020 대한종양내과학회.
- 11) 전립선암 진료지침. 2021 대한전립선학회.
- 12) Kim N. Chi, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2019;381:13-24.
- 13) Kim N. Chi, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. J Clin Oncol. 2021 Apr 29: JCO2003488.
- 14) 대한비뇨기과학회(), 대한항암요법연구회(), 대한종양내과회()
- 15) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 16) 재정증분 = 신청품의 1년 투약비용 - 대체약제의 1년 투약비용