

약제 영양급여의 적정성 평가 결과

abiraterone acetate 0.5g

(자이티가정500밀리그램, (주)한국안센)

제형, 성분·함량:

- 1정 중 abiraterone acetate 0.5g

효능 효과:

1. 무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료
 2. 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료
- 이 약은 프레드니솔론과 병용하여야 한다.

약제급여평가위원회 심의일

2018년 제5차 약제급여평가위원회: 2018년 3월 22일

- 암질환심의위원회 심의일: 2018년 3월 7일

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

가. 평가 결과

□ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료” 및 “이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료”에 허가받은 새로운 계열의 약제로,
 - “이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료”에서 대체약제간 효과의 차이가 있다고 보기 어려우며, 대체약제 소요비용 이하로 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략기준금액(■■■■ 원/정) 이하로 상한금액 협상절차를 생략함.
 - 다만, “무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료”에서 대체약제 대비 임상적 유용성 개선이 불분명하며, 소요비용이 대체약제보다 고가로 비용효과적이지 않으므로, 허가사항 범위 내에서 환자가 약값 전액을 본인 부담함.

○ 급여 기준(안)

15. 전립선암(Prostate Cancer)

[2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여대상	투여단계	투여요법
8	abiraterone acetate + prednisolone	이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법에 실패한 전이성 거세저항성(castration-resistant) 전립선암 ※ 재투여는 불가함	2차 이상	P, S

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료” 및 “이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 허가받은 enzalutamide, docetaxel 등이 등재되어 있으므로 대체 가능성을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 대한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 프레드니솔론과 병용하여 전이성 거세저항성 전립선암에 사용되는 경구투여 항암제이며, 안드로겐 및 에스트로겐 합성의 주효소인 CYP17을 선택적, 비가역적으로 억제하여, 고환 및 부신의 안드로겐 합성을 억제함¹⁾.
 - 신청품은 교과서²⁾³⁾ 및 임상문헌⁴⁾⁵⁾ 등에서 CYP17 억제제의 first-in-class로 언급되고 있음. 대체약제인 docetaxel은 carbazitaxel과 함께 세포독성(cytotoxic) 약물 중 taxane계로 분류되며, enzalutamide는 bicalutamide 등과 같이 안드로겐 수용체를 표적으로 하는 항안드로겐(anti-androgens) 약제임⁶⁾.
- 신청품은 교과서⁷⁾⁸⁾⁹⁾ 및 임상진료지침¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾에서 “무증상 또는 경미한 증상의 거세저항성 전립선암” 또는 “이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세저항성 전립선암” 환자의 치료에 사용하도록 추천됨.
- **[naive, COU-AA-302]¹⁶⁾** 무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암 화학요법-초치료 남성 환자(1,088명)를 대상으로 다국가, 이중맹검, 무작위, 위약대조 3상 시험을 수행하였으며, 공동 1차 평가지표인 방사선학적 무진행 생존기간과 전체 생존기간이 평가됨.
 - 방사선학적 무진행 생존기간 중앙값은 신청품군 16.5개월, 위약군 8.3개월로 관찰되었으며(HR 0.53; 95% CI 0.45-0.62; $p < 0.001$)¹⁷⁾, 전체 생존기간 중앙값은 위약군(30.3개월) 대비 신청품군(34.7개월)에서 유의하게 연장됨(HR 0.81; 95% CI 0.70-0.93; $p = 0.0033$).
- **[PD, COU-AA-301]¹⁸⁾** 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자(1,195명)를 대상으로 다국가, 이중맹검, 무작위, 위약대조 3상 시험을 수행한 결과, 1차 평가지표인 전체 생존기간 중앙값은 위약군(11.2개월) 대비 신청품군(15.8개월)에서 더 연장되었음(HR 0.74, 95% CI 0.64-0.86; $p < 0.0001$).

- 2차 평가지표¹⁹⁾인 PSA 진행까지의 시간 중앙값(8.5 vs. 6.6개월; HR 0.63, 0.52-0.78; p<0.0001), 방사선학적 무진행 생존기간 중앙값(5.6 vs. 3.6개월; HR 0.66, 0.58-0.76; p<0.0001), PSA 반응 환자 비율(29.5% vs. 5.5%; p<0.0001) 모두에서 위약군 대비 신청품군이 개선됨.
- 관련 학회에서는 신청품의 대상 환자군 모두 기대여명이 길지 않으며, 대체약제가 존재하지만 신청품도 임상적으로 유용하므로, 신청품의 보험급여 시, 암환자의 삶의 질 향상, 생존기간 연장, 질병치료에 따른 신체적·경제적 부담 감소 등의 큰 의미가 있다는 의견을 제시함²⁰⁾.
 - 무증상 또는 경미한 증상의 환자의 치료 관련 부작용 및 삶의 질 악화 가능성을 고려할 때, 신청품은 병의 진행을 억제하여 docetaxel 치료를 연기시키며, 생존기간도 연장시키므로, 삶의 질 향상 및 생존율 개선의 목적으로 급여의 필요성이 있다는 의견을 제시함²¹⁾.
 - 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 환자에서 신청품은 enzalutamide와 상당히 비슷한 효과를 입증하였으나, 서로 다른 기전으로 인해 다른 안전성 프로파일을 보이므로, 신청품 급여 적용 시 환자들의 동반 질환과 부작용에 따라 환자 맞춤형으로 치료제를 선택할 수 있게 된다는 의견을 제시함²²⁾.

○ 비용 효과성

- 허가사항, 급여기준, 교과서, 임상진료지침, 학회의견 등을 고려하여, 투여단계별로 chemotherapy-naive에서 docetaxel+prednisolone 병용요법 등, post-docetaxel에서 enzalutamide를 신청품의 대체약제로 선정함.
- 1) 무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암
 - 신청품의 1주기 소요비용은 ■■■■■ 원으로, 대체약제 1주기 소요비용인 ■■■■■ 원 대비 고가로 비용효과적이지 않음.
- 2) 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세저항성 전립선암
 - 신청품은 대체약제간 효과의 차이가 있다고 보기 어려우며, 신청품의 1일 소요비용은 ■■■■■ 원으로, 대체약제 1일 소요비용 이하임.
 - 신청약가는 대체약제 가중평균가로 환산된 금액 및 약가협상생략기준금액²³⁾ 이하임.

○ 재정 영향²⁴⁾

1) 무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암

- 해당 적응증의 대상 환자수²⁵⁾는 약 ■■■명이며, 제약사 제출 예상사용량²⁶⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액²⁷⁾은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원이 되고, docetaxel의 대체로 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원이 증가될 것으로 예상됨²⁸⁾.

2) 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세저항성 전립선암

- 해당 적응증의 대상 환자수²⁹⁾는 약 ■■■명이며, 제약사 제출 예상사용량³⁰⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액³¹⁾은 1차년도에 약 ■■■억원, 3차년도에 약 ■■■억원이 되고, enzalutamide의 대체로 인한 재정증분은 없을 것으로 예상됨.

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

○ 제외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 독일, 스위스, 영국 약가집에 수재되어 있음.

References

- 1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th, 2015
- 2) Sylvia C. McKean, et al. Principles and Practice of Hospital Medicine, 2e, 2017. > Chapter 179: Men's Cancers
- 3) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e. > eChapter 2011
- 4) Bedoya DJ, Mitsiades N. Abiraterone acetate, a first-in-class CYP17 inhibitor, establishes a new treatment paradigm in castration-resistant prostate cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2012 Jan;12(1):1-3.
- 5) Xu XS1, et al. Correlation between Prostate-Specific Antigen Kinetics and Overall Survival in Abiraterone Acetate-Treated Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. Clin Cancer Res. 2015 Jul 15;21(14):3170-7.
- 6) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e, 2018. > Chapter 66: Cytotoxic Drugs, Chapter 68: Hormones and Related Agents in the Therapy of Cancer
- 7) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th, 2015
- 8) Current Medical Diagnosis & Treatment, 2018
- 9) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e, 2015
- 10) NCCN Guidelines Version 2.2018. Prostate Cancer
- 11) Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015
- 12) EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer, 2016
- 13) CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER: AUA GUIDELINE, 2015
- 14) 박인근 외. 한국임상암학회 전이성 전립선암 치료지침. 대한내과학회지. 2017;92(2):124-41.
- 15) 한국비뇨기종양학회. 2017 전립선암진료지침.
- 16) Ryan CJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012;13:983-92.
- 17) Ryan CJ, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med. 2013;368(2):138-48.
- 18) Fizazi K, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012;13:983-92.
- 19) (1) the proportion of patients achieving a decrease in PSA of 50% or higher from the pretreatment baseline PSA assessment (PSA response rate); (2) time to PSA progression (TTPP), defined as a 25% increase over the nadir PSA value; (3) radiographic progression-free survival, defined as soft-tissue disease progression by modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) criteria (target lesion ≥ 2.0 cm)
- 20) 대한비뇨기과학회(), 대한암학회(), 대한비뇨기종양학회()
- 21) 대한종양내과학회()
- 22) 대한암학회()
- 23)
- 24) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
- 25) 2015-2017년도 EDI 청구 환자수[() 상병으로 docetaxel 약제를 청구한

