

얼리다정(아팔루타마이드)((주)한국안센)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	apalutamide 60mg
제형 및 성상	연두색 ~ 회녹색의 장방형 필름 코팅정제
효능·효과	호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단 요법(ADT)과 병용
용법·용량	이 약의 권장량은 1일 1회 240mg (60mg 정제 4정)으로 경구 투여한다. 정제는 물과 함께 모두 삼켜야 한다. 이 약은 식사 여부와 관계없이 투여할 수 있다. 환자가 grade 3이상의 독성 또는 참을 수 없는 부작용을 경험하는 경우, 증상이 grade 1 이하 또는 원래의 상태로 개선될 때까지 투여를 중지한다. 필요한 경우, 동일 용량 또는 감소된 용량 (180mg 또는 120mg)으로 다시 시작한다. (후략)
의약품 분류	[421] 항악성종양제
품목허가일	2020-12-30

나. 주요 내용

(1) 대상 질환 특성

- 전립선암은 전 세계적으로 남성에게 2번째로 흔한 암종으로, 우리나라의 경우 남성에서 네 번째로 많이 발생하는 암(11.5%)이며 발병률은 계속적으로 증가하고 있음. 호르몬 민감성 전이성 전립선암(mHSPC; hormone-sensitive metastatic prostate cancer)는 처음 진단된 전립선암 중 약 12.8%를 차지하고 있음.
- 국소 전립선암에서 근치적 절제술 또는 방사선 치료를 받은 환자들 중 27-53%가 재발을 경험하며, 일부는 전이성 전립선암으로 진행함. 전이성 전립선암 환자들은 결국에는 거세 저항성 전립선암으로 진행하게 됨.
- 전이성 호르몬 민감성 전립선암은 안드로겐 차단요법(ADT; androgen deprivation therapy)과 함께 docetaxel 또는 남성호르몬 수용체 차단제인 abiraterone, enzalutamide, apalutamide와의 병용이 권고되며, 특히 광범위한 전이(high-volume disease, HVD)를 동반한 환자의 경우 ADT와 docetaxel 병용이 고려되나, docetaxel의 치료가 제한적인 환자들에게는 안드로겐 수용체 차단제인 abiraterone, enzalutamide, apalutamide와 ADT의 병용을 고려하게 됨.

(2) 약제 특성

- 신청품은 ‘호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용’에 허가받은 경구투여 항암제로서, 안드로겐 수용체의 리간드-결합 도메인에 직접 결합하는 선택적인 비스테로이드성 안드로겐 수용체 저해제이며, 안드로겐 수용체 매개 전사를 최소화하여 전립선 종양 세포의 성장을 감소시키고 세포 사멸을 유도함.¹⁾

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서²⁾³⁾에 수재되어 있으며, 임상진료지침⁴⁾⁵⁾⁶⁾에서 호르몬 반

1) Cambell Walsh Wein Urology, 12e.> Chapter 162 Treatment of Castration Resistant Prostate Cancer.

2) Cecil Essentials of Medicine, 10e.> Genitourinary Cancers.

3) Conn's Current Therapy, 2022> Prostate Cancer.

4) NCCN Guidelines Version 1. 2023. Prostate Cancer

5) Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2020.

응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자들에게 1차 치료로 신청품과 ADT 병용요법이 우선적인 선택요법으로 권고함.

- 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 전립선암 환자에서 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]

(4) 임상시험 결과

- [TITAN,2019_interim]⁷⁾ 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자 1,052명을 대상으로 한 다국가, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 3상 시험으로, 신청약과 ADT 병용 투여한 시험군(n=525명), 위약과 ADT 병용 투여한 ADT 단독군(n=527명)으로 배정하여 1차 평가지표로 방사선학적 무진행 생존기간(rPFS)과 전체 생존기간(OS)을 평가함.(median follow up: 22.7개월)
 - 전체 생존기간 중앙값은 신청품군 68.2개월, ADT 단독군 47.5개월(HR 0.67; 95% CI 0.51-0.89; P=0.005)로 ADT 단독군에 비해 신청품군에서 유의하게 연장됨. 신청품은 rPFS 중앙값에 도달하지 않았고, ADT 단독군은 22.1개월로 관찰되었음(HR 0.48; 95% CI 0.39-0.60; p<0.001).
 - 이차 평가지표인 ‘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,2021_final]⁸⁾ 3상 임상(TITAN study)의 interim analysis(TITAN,

6) Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update, 2021.

7) Kim N. Chi, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2019;381:13-24.

8) 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.

2019) 후, 맹검 해제 및 ADT 단독군에서 신청품으로 교체 투여를 허용하여 이에 대한 최종 유효성 및 안전성 결과임. ADT 단독군에서 208명 (39.5%)의 환자가 신청품으로 교체투여를 진행하였으며, 1차 평가지표는 전체 생존기간(OS)임.(median follow up: 44개월)

- 전체 생존기간에서 신청품군은 중앙값에 도달하지 않았고, ADT 단독군은 52.2개월로 관찰되었으며(HR 0.65; 95% CI 0.53-0.79; $p < 0.0001$), 교체투여의 효과를 보정하기 위한 IPCW 분석 결과 ADT 단독군의 전체 생존기간 중앙값은 39.8개월임.(HR 0.52; 95% CI 0.42-0.64; $p < 0.0001$).
- 모든 부작용 비율은 이전 보고 결과와 유사하였음.

□ 네트워크 메타분석 요약⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾

○ mHSPC 환자를 대상으로 apalutamide + ADT, abiraterone + ADT, enzalutamide + ADT, docetaxel + ADT의 전체 생존율(OS; overall survival)과 무진행 생존율(PFS; Progression free survival)을 비교하기 위해 여러편의 임상문헌으로 네트워크 메타분석을 수행한 결과,

- 공통적으로, apalutamide+ADT, abiraterone+ADT, enzalutamide+ADT, docetaxel + ADT 병용요법이 ADT 단일군 대비 전체 생존기간(OS)¹³⁾과 무진행 생존기간(PFS)의 유의미한 개선을 보였음.

- (docetaxel+ADT 비교)¹⁴⁾ apalutamide, abiraterone, enzalutamide+ADT 병용요법 중, docetaxel+ADT 병용요법 대비 OS에서 통계적으로 유의한 차이를 보인 약제는 없었으나, PFS에서는 세 약제 모두 docetaxel+ADT 병용요법 대비 통계적으로 유의한 개선을 보임.[HR; abiraterone vs. docetaxel 0.71(0.59-0.86), enzalutamide vs. docetaxel 0.61(0.49-0.75), apalutamide vs. docetaxel 0.74(0.57-0.95)]
- (enzalutamide+ADT 비교)¹⁵⁾ apalutamide+ADT, abiraterone+ADT 병용

9) Michele Marchioni, et al. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. J Urol. 2020 Apr;203(4): 751-759

10) Lin Wang, et al. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Oncol. doi:10.1001/jamaoncol.2020.6973.

11) Junru Chen, et al. Comparison of Current Systemic Combination Therapies for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Selection of Candidates for Optimal Treatment: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. Front. Oncol. 10:519388. doi: 10.3389/fonc.2020.519388.

12) Niranjana J. Sathianathan, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. EUROPEAN UROLOGY 77(2020) 365- 372.

13) 네트워크 메타분석 1편(Wang et al, 2020) 제외 : enzalutamide OS: HR 0.81(0.53-1.24)

14) Michele Marchioni, et al. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. J Urol. 2020 Apr;203(4): 751-759

요법 중 enzalutamide+ADT 병용요법 대비 OS에서 유의미한 차이를 보인 약제는 없었으나, 무진행 생존기간(PFS)에서는 apalutamide+ADT 병용요법 보다 enzalutamide+ADT 병용요법이 유의미하게 높은 개선을 보임.[HR; apalutamide vs. enzalutamide 1.8(1.3–2.7), docetaxel vs. enzalutamide 2.1(1.6–2.9)]

- 이상반응 발현은 abiraterone+ADT, docetaxel+ADT 병용요법이 ADT 단독요법에 비해 높았음

15) Niranjan J. Sathianathan, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. EUROPEAN UROLOGY 77(2020) 365– 372.

(5) 학회의견¹⁶⁾

- 관련 학회에서는 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 표적 작용 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.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 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 공고¹⁷⁾되어 있어 대체가능성 등을 고려시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움

(7) 급여기준 검토결과 (암질환심의위원회, 2022년 2월 23일)

- 암질환심의위원회(2022년 2월 23일)

15. 전립선암(Prostate Cancer)

연번	항암요법	투여대상	투여단계	투여요법
14	apalutamide + ADT ^{주1}	전이성 호르몬 감수성 ^{주2주3} (hormone-sensitive) 전립선암 환자	1차	P

주1. ADT(안드로겐 차단요법)는 orchiectomy, LHRH agonist ± 1st generation anti-androgen, LHRH antagonist에 한하여 요양급여를 인정함. 다만, 새로운 호르몬요법제(enzalutamide,

16) 대한비뇨기과학회(), 대한항암요법연구회(), 대한중양내과회()

17) 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)

abiraterone acetate, apalutamide)와 병용 투여시 ADT 요법 중 LHRH agonist + 1st generation anti-androgen은 인정하지 아니함.

주2. 호르몬 감수성(hormone-sensitive)은 ADT를 사용한 경험이 없거나 ADT 단독요법 사용 3개월(docetaxel 치료를 받은 경우 6개월 이내) 이내로 정의함.

주3. 이전에 docetaxel을 사용한 경험(최대 6주기)이 있는 자를 포함함(질병의 진행시 제외).

(8) 제외국 약가집 수재 현황

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

○ 제외국 평가 결과

- NICE (2021년 10월): commercial arrangement를 통해 권고
 - 신청품과 ADT 병용요법은 mHSPC 환자에게 아래와 같은 조건으로 권고됨
 - ✓ docetaxel의 사용이 적절하지 않은 경우
 - ✓ 제약사에서 commercial arrangement 제공할 때
- SMC (2022년 9월): PAS를 통한 권고
 - 신청품과 ADT 병용요법은 mHSPC 환자에게 1차 치료로 권고함
- pCODR (2020년 5월): 조건부 권고
 - 신청품과 ADT 병용요법은 mHSPC 환자에게 1차 치료로 권고함
- PBAC (2021년 11월): 권고하지 않음