

자이티가정500밀리그램((주)한국안센)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 abiraterone acetate 0.5g
제형 및 성상	보라색의 장방형 필름코팅정제
효능·효과	<p>1. 무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료</p> <p>2. 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료</p> <p>이 약은 프레드니솔론과 병용하여야 한다.</p>
용법·용량	<p>이 약의 권장량은 1일 1회 1,000mg (500mg 정제 2정)으로, 음식과 함께 복용하면 안된다. 이 약은 식후 최소2시간 후에 복용해야 하며, 이 약 복용 후 최소 1시간 동안 음식을 섭취해서는 안 된다. 정제는 물과 함께 모두 삼켜야 한다.</p> <p>이 약은 저용량 프레드니솔론과 함께 투여한다. 프레드니솔론의 하루 권장량은 10mg (1일 2회, 5mg씩 투여)이다.</p> <p>이 약 치료를 시작하기 전, 치료 초기 3개월 동안은 2주마다, 치료 3개월 후에는 매달 혈청 아미노전이효소 및 빌리루빈을 측정해야 한다. 혈압, 혈청 칼륨 및 체액 정체를 매달 모니터링해야 한다.</p> <p>1. 간장애 환자에서의 용량 조절</p> <p>경증 간장애가 있는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 암 환자가 아닌 중등도 간장애 환자(Child Pugh Class B)에서 정상 이 약 1,000mg을 단회 복용시 이 약의 전신 노출이 약 3.6배 증가하였다. 중등도 내지 중증의 간장애 환자(Child Pugh Class B 또는 C)에 대한 이 약의 다회투여 시 임상적 안전성 및 유효성에 대한 자료는 없다. 이 약은 중등도 간장애 환자에게 유익성이 잠재된 위험성을 명백하게 상회할 때에만 주의하여 사용해야 한다. 이 약은 중증 간장애 환자에게 사용하면 안된다.</p> <p>이 약으로 치료하는 동안 간독성(알라닌 아미노전이효소(ALT) 또는 아스파르테이트 아미노전이효소(AST)가 정상 상한치의 5배 이상 증가하거나, 빌리루빈이 정상 상한치의 3배 이상 증가)이 발생한 환자의 경우, 간 기능 검사결과가 정상을 나타낼 때까지 치료를 보류해야 한다. 간 기능 검사 결과 회복이 되면 환자는 다시 베이스라인에서 1일 1회 500mg (1정)의 감량된 용량으로 재치료할 수 있다. 재치료한 환자의 경우, 초기 3개월간은 최소 2주마다, 3개월 이후에는 매달 혈청 아미</p>

	<p>노전이효소 및 빌리루빈을 모니터링해야 한다. 1일 1회 500mg의 감량된 용량에서 간독성이 재발하는 경우, 이 약의 치료를 중단한다. 감량된 용량은 음식과 함께 복용해서는 안 된다.</p> <p>치료하는 동안 환자에게 중증 간독성(ALT 또는 AST가 정상 상한치의 20배)이 발생한 경우, 이 약 치료를 중단하고 이 약으로 재치료해서는 안 된다.</p> <p>2. 신장장애 환자에서의 용량 조절</p> <p>신장장애 환자의 경우, 용량 조절을 필요로 하지 않는다.</p>
의약품 분류	항악성종양제(421): 전문의약품
품목허가일	2017년 9월 6일 ¹⁾

1) 자이티가정250밀리그램(아비라테론아세트이트(미분화))은 2012년 7월 10일 신약으로 허가되었으며, 2018년 1월 17일 허가 취하됨.

(1) 대상 질환의 특성²⁾

- 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.
 - 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 이름.
 - 호르몬 치료 병력이 없는 전이성 전립선암의 초치료는 외과적 거세술 또는 약물을 이용하여 혈중 남성 호르몬을 거세 수준까지 낮추는 내과적 거세술임. 이러한 호르몬 억제 치료는 매우 효과적이거나, 결국 대부분 병이 진행되어 거세저항성 전이성 전립선암의 상태에 이르게 됨.
- 거세저항성 전이성 전립선암의 치료로는 docetaxel 뿐만 아니라 최근, abiraterone과 enzalutamide와 같은 새로운 안드로겐 생성 및 수용체 억제제, cabazitaxel과 같은 새로운 세포독성 항암제 및 radium-223과 같은 핵종 치료 등 다양한 기전의 치료 방법이 승인되어 사용되고 있음.
 - Docetaxel 치료 경험이 없는 무증상 또는 경미한 증상을 가진 거세저항성 전립선암에서 abiraterone과 prednisolone 병용요법 또는 enzalutamide 요법은 1차 치료로 고려되어야 함(LE: 1a; GR: WR).
 - Docetaxel과(3주 간격 또는 2주 간격) prednisolone의 병용요법은 전이성 거세저항성 전립선암환자의 1차 항암치료의 표준요법임(LE: 1a; GR: SR). estramustine과의 병합치료도 1차 항암치료로 고려해 볼 수 있음(LE: 1b; GR: WR).
 - 이전 abiraterone이나 enzalutamide 치료 병력이 없는 거세저항성 전립선암 환자가 docetaxel 치료 이후 진행된 경우 abiraterone과 prednisolone 요법 또는 enzalutamide 요법을 고려하여야 함(LE: 1b; GR: SR).
 - Cabazitaxel은 prednisolone과 병용하여 이전에 docetaxel을 포함한 화학요법 치료를 받은 적이 있는 거세저항성 전이성 전립선암의 치료로 고려되어야 함(LE: 1b; GR: SR).

2) 박인근 외. 한국임상암학회 전이성 전립선암 치료지침. 대한내과학회지. 2017;92(2):124-41.

- Mitoxantrone과 prednisolone 병합치료는 거세저항성 전이성 전립선암에서 생존 기간을 연장시켜주지는 못하지만 docetaxel이나 cabazitaxel을 사용할 수 없는 경우, 증상 호전을 목적으로 사용할 수 있음(LE: 1b; GR: WR).
- Radium-223은 내장 장기 전이를 동반하지 않고 증상이 있는 골전이를 동반한 거세저항성 전립선암 환자에게 사용시 통증을 완화하고 골관련 합병증을 줄이며 생존 기간을 연장시킴(LE: 1a; GR: WR).

(2) 약제 특성

- 신청품은 프레드니솔론과 병용하여 전이성 거세저항성 전립선암에 사용되는 경구투여 항암제이며, 안드로겐 및 에스트로겐 합성의 주효소인 CYP17을 선택적, 비가역적으로 억제하여, 고환 및 부신의 안드로겐 합성을 억제함³⁾.
 - 신청품은 교과서⁴⁾⁵⁾ 및 임상문헌⁶⁾⁷⁾ 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) 약제임⁸⁾.

3) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th, 2015

4) Sylvia C. McKean, et al. Principles and Practice of Hospital Medicine, 2e, 2017. > Chapter 179: Men's Cancers

5) Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e. > eChapter 2011

6) 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.

7) 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.

8) 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

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾ 및 임상진료지침¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾에서 “무증상 또는 경미한 증상의 거세저항성 전립선암” 또는 “이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세저항성 전립선암” 환자의 치료에 사용하도록 추천됨.
 - NCCN 임상진료지침(2018 v2)에 따르면, 신청품은 원폐격전이가 있는 거세저항성 전립선암의 전신 치료에서, 내장전이가 없는 경우 초치료와 docetaxel 치료 이후 prednisone과 병용 시 권고수준 category 1으로 추천됨.
 - ESMO 임상진료지침(2015)에 따르면, 신청품은 무증상 또는 경미한 증상의 화학요법-초치료인 전이성 거세저항성 전립선암 남성 환자 및 이전에 docetaxel 치료를 받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자에서 권고됨 [I, A].
 - AUA 임상진료지침(2015)에 따르면, 신청품+prednisone 병용요법은 docetaxel 치료를 받지 않은, 무증상 또는 경미한 증상인 전이성 거세저항성 전립선암 환자 및 docetaxel 치료경험이 있는, 전이성 거세저항성 전립선암 환자에서 권고됨[Gr:A].
 - EAU 임상진료지침(2016)에 따르면, 신청품은 전이성 거세저항성 전립선암의 1차 항암요법(Le:1b; Gr:A) 및 docetaxel에 실패한 전이성 거세저항성 전립선암 환자(Le:1a; Gr:A)에서 권고됨.

9) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th, 2015

10) Current Medical Diagnosis & Treatment, 2018

11) Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e, 2015

12) NCCN Guidelines Version 2.2018. Prostate Cancer

13) Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2015

14) EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer, 2016

15) CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER: AUA GUIDELINE, 2015

16) 박인근 외. 한국임상암학회 전이성 전립선암 치료지침. 대한내과학회지. 2017;92(2):124-41.

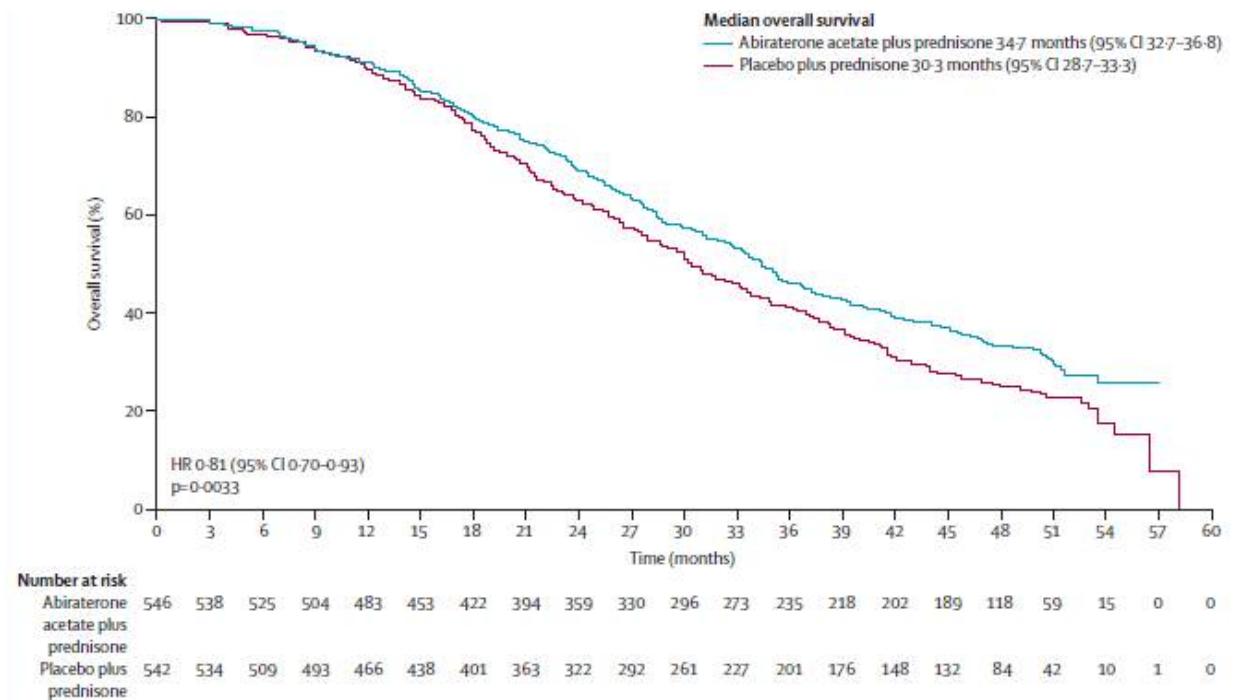
17) 한국비뇨기종양학회. 2017 전립선암진료지침.

(4) 임상시험 결과

□ 신청품의 임상문헌으로 무작위 대조군 시험 4편(중간분석 2편, 최종분석 2편)이 검색됨.

○ [naive, COU-AA-302]¹⁸⁾ 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)¹⁹⁾, 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).

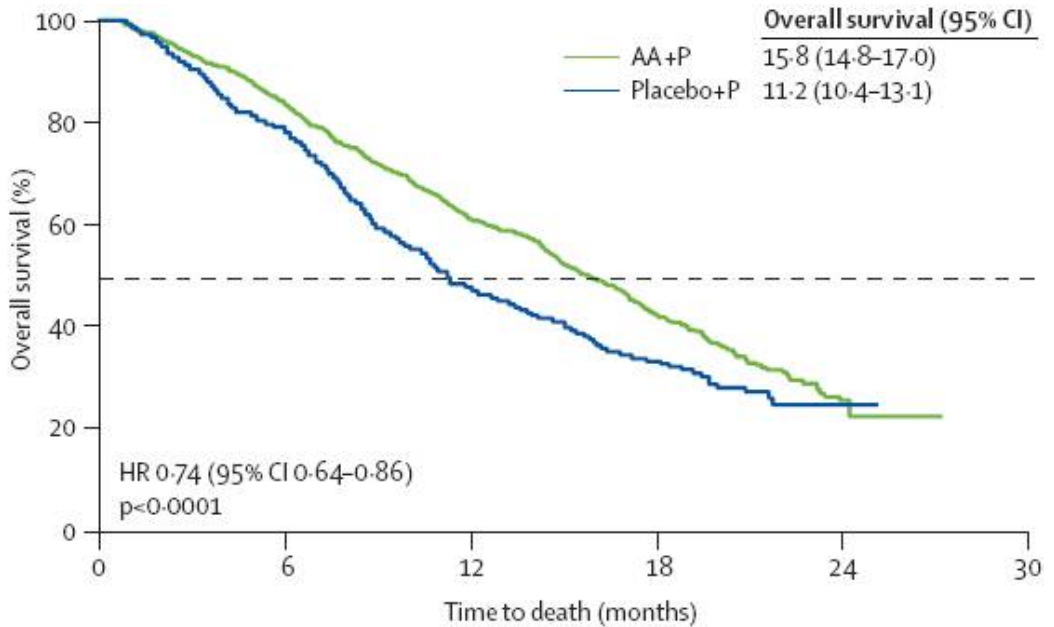


○ [PD, COU-AA-301]²⁰⁾ 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자(1,195명)를 대상으로 다국가, 이중맹검, 무작위, 위약대조 3상 시험을 수행한 결과, 1차 평가지표인 전체 생존기간 중앙값은 위약군(11.2개월) 대비 신청품군(15.8개월)에서 더 연장되었음 (HR 0.74, 95% CI 0.64-0.86; p<0.0001).

18) 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.

19) Ryan CJ, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-48.

20) 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.



Number at risk		0	6	12	18	24	30
AA+P	797	657	473	273	15	0	
Placebo+P	398	306	183	100	6	0	

- 2차 평가지표²¹⁾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.

(5) 학회의견

- 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 제시함²²⁾.
- 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 제시함²³⁾.

21) (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)

22) 대한비뇨기과학회(), 대한암학회(), 대한비뇨기종양학회()

23) 대한종양내과학회()

- 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 맞춤으로 치료제를 선택할 수 있게 된다는 의견을 제시함²⁴⁾.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 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.

(7) 급여기준 검토결과

- 암질환심의위원회(일자: 2018년 3월 7일)

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

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 미국, 독일, 스위스, 영국 약가집에 수재되어 있음.
- 제외국 평가결과
 - SMC와 NICE에서는 "무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립

24) 대한암학회()

선암 환자의 치료" 및 "이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료" 모두에서 신청품의 급여를 권고하였으며, PBAC에서는 "이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법을 받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료"에서 신청품의 급여를 권고함.