리소드렌정500밀리그람(미토테인)(비엘엔에이치(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	미토테인 500 밀리그람 (Mitotane 500mg)
제형 및 성상	양쪽이 볼록하고 둥근 백색의 정제
효능・효과	수술이 불가능한 기능성 및 비기능성 부신피질암종
용법・용량	■Mitotane으로서 1일 2~6 g을 3~4회로 분할하여 경구투여한다. 1일 9~10 g까지 점차적으로 증량할 수 있다. 환자가 그 이상의 용량에 내성을 보이며 임상반응이 호전될 가능성이 보이면 이상반응이 나타날 때 까지 치료범위 (Mitotane 혈장 농도) 내에서 용량을 증가시킨다. 중증 이상반응이 나타나면 최대내성용량에 이를 때 까지 용량을 낮춘다. 최대내성용량은 이 약으로서 1일 2~16 g으로, 보통 1일 9~10 g이다. 임상시험에서 사용된 최대 용량은 1일 18~19 g이었다. ■용량 조절, 모니터링 및 치료 중지 용량은 치료 범위 (Mitotane 혈장 농도: 14~20 mg/L)에 도달하도록 조절하여 허용 가능한 안전성 및 적절한 유효성을 보이도록 한다. 심각한 신경학적 독성이 Mitotane 혈장 농도20 mg/L 이상에서 보고된 바 있으므로 이 수치를 초과하면 안된다. Mitotane 혈장 농도는 치료 범위에 도달할 때까지 일반적으로 3~5개월간 자주 측정해야 한다. 일단 유지용량에 도달된 뒤에는 Mitotane이 조직에 축적되기 때문에 혈장 농도를 정기적으로 모니터링해야 한다. 만약 Mitotane 혈장 농도 20 mg/L 이상에서 독성이 나타나면 치료를 중지하고, 혈장 농도가 치료 범위에 도달하면 다시 치료를 시작한다. Mitotane 치료범위 이내에서 수용할 수 없는 독성이 나타나면, 최대내성용량에 도달할 때까지 용량을 낮춘다. 용량 조절은 Mitotane 혈장 농도에서 즉각적인 변화를 나타내지 않는다. Mitotane의 긴 반감기로 인해 혈장 농도가 유지될 수 있다. 그러므로 치료 중지 후에도 Mitotane 혈장 농도의 정기적인 모니터링이 필요하다.
의약품 분류	421 항악성종양제
품목허가일	2001.10.09.

나. 주요내용

(1) 대상 질환의 특성[1)2)]

○ 부신피질암이란 부신피질에서 발생한 악성종양이며 5년 생존률이 37%정도이며, 예후가 불량한 질환임[3)4)]. 통상 stage Ⅰ-Ⅲ에서 전절제술 시행 후 2년 내 40%에서 재발함[5)6)]. 부신피질암 중 과도하게 호르몬을 만드는 암을 기능성종양이라 하고, 호르몬을 만들지 않는 암을 비기능성종양이라 함. 부신피질암의 발생율은 매우 드물지만 부신에서 발생하는 악성 종양의 대부분을 차지하며[7)], 이 종양의 약 3/4에서 기능성으로 다양한 호르몬을 분비하고 이에 따른 여러 증상을 유발하며, 부신 종양의 크기가 클수록 악성일 가능성이 높음[8)]

(2) 약제 특성

○ 신청품은 “수술이 불가능한 기능성 및 비기능성 부신피질암종” 치료에 허가 받은 정제로, 1일 2~6g을 3~4회로 분할 경구 투여함. 신청품은 치료범위 (Mitotane 혈장 농도: 14~20mg/L)에 도달하도록 조절하여 사용해야 하는 약제로, 20mg/L이상에서 신경학적 독성이 보고된바 있으므로, 혈장농도를 정기적으로 모니터링해야 함.

---

1) Cancer, 11th

2) Tobias Else et al. Adrenocortical Carcinoma, Endocrine Review, Endocrine Reviews, April 2014, 35(2):282-326

3) Luton J et al., Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med 322:1195-1201, 1990

4) Taffel M, Haji-Momenian S, Nikolaidis P, Miller FH. Adrenal imaging: a comprehensive review. Radiol Clin North Am 2012;50:219-243

5) Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:637-644.

6) Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 Suppl 7:vii131-vii138

7) 이정민 외 , 부신우연종의 진료지침: 대한내분비학회 진료지침제정위원회, 대한내과학회지 제92권 제1호 2017

8) Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Alves VA, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. Cancer 2000;88:711-736

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[9)10)11)]에서 부신피질암 치료제로 언급되어 있고, 제외국 가이드라인[12)13)]에서 전이성 부신피질암 단독, 병용요법으로 모두 추천되고 있으며, 부신피질암 수술 후 보조 요법으로도 추천되고 있음.

- NCCN(2020): NCCN 가이드라인(2020. ver.2)에서 metastatic adrenal gland tumor에 mitotane 단독요법을 other recommended regimen category 2A로 권고함.
- ESMO(2020): 동 요법에 대한 권고가 있으며, 특히 종양 부담이 적거나 질병 진행이 느린 환자에게 단독요법 사용을 언급함.

(4) 임상시험 결과

○ **[mitotane 단독 요법, 단일군]**[14)] 18세 이상, 진행성 부신피질암 환자 대상, 단일군 cohort 연구로 1997년부터 2016년까지 4개월 이상 mitotane 투여를 받은 127명의 환자를 모집하여 분석한 결과, mitotane을 사용한 환자들의 전체생존기간 중앙값은 5개월(range 1.3~220개월), 무진행생존기간 중앙값은 4.1개월(1.0~73개월), 반응률은 20.5%이었음.

○ **[mitotane 병용 요법]**[15)] 18세 이상, 진행성 부신피질암 환자를 대상, Mitotane과 streptozocin의 병용요법군(n=153)과 Mitotane과 EDP (etoposide, doxorubicin, cisplatin)의 병용요법군(n=151)으로 1:1 무작위 배정한 임상시험 결과, 1차 평가지표인 전체생존기간(OS, Overall survival)의 중앙값은 통계적인 유의성은 없었지만 M-EDP군에서 더 길게 나타남. (14.8 vs 12.0 개월, HR 0.79; 95% CI: 0.61-1.02; P=0.07). 2차 평가지표인 무진행생존기간(PFS, progression free survival)의 중앙값은 Sz-M군 2.1개월 (95% CI 2.04-2.33) 대비 EDP-M군 5.0개월(95% CI 3.5-6.9)로 통계적으로 유의하게 연장되었음. (HR 0.55; 95% CI: 0.43-0.69; P<0.001).

---

9) Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e

10) Goodman & gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e (2017)

11) Cancer, 11th

12) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 2.2020.

13) Martin Fassnacht et al. Adrenocortical carcinomas and malignant phaeochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020 [in press]

14) Felix Megerle et al. mitotane monotherapy in patients with advanced adrenal cortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2018;103:1686-1695

15) Martin Fassnacht et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. N Eng J Med 2012;366:2189-97

(5) 학회의견

○ 관련 학회에 따르면[16], 수술이 불가능한 부신피질암종에 mitotane±항암치료를 권고하며, 비록 무작위배정 비교연구는 없으나, 신청품은 부신피질암 치료에 기본이 되는 요법인 바, 급여화가 필요하다는 의견임.

(6) 진료상 필수 여부

○ 신청품은 “수술이 불가능한 기능성 및 비기능성 부신피질암종”로 허가 받은 약제로, 현재 부신피질암에 cisplatin+etoposide 현행 치료법이 급여되고 있으므로 대체가능성 및 생존기간의 상당기간 연장 등 임상적으로 의미있는 개선을 입증하지 못한 점 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 (2020년 11월 25일)

- 단독요법 관련 근거수준이 높은 임상연구 결과가 없어 임상적 유용성에 대한 판단이 불가함. 또한, 약제의 신청가가 고가로 급여기준을 설정하지 않기로 함.

(8) 제외국 등재 현황

○ 신청품은 A7 국가 중 5개국(미국, 영국, 이탈리아, 프랑스, 일본)의 약가집에 수재되어 있음

○ 제외국 평가결과

- SMC(권고하지 않음, 2006.11.)
  - 신청품은 부신피질암의 증상을 완화하지만 생존에 대한 개선을 뒷받침하는 근거가 불충분함.
- AWMSG(권고하지 않음, 2012.5.)
  - 제약사가 자료를 제출하지 않아 NHS 웨일즈 내 사용을 승인할 수 없음.
- PBAC, NICE, CADTH 평가결과 없음

16) 대한항암요법연구회([redacted]), 대한종양내과학회([redacted])