마일로탁주4.5밀리그램(겜투주맙오조가마이신)(한국화이자제약(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	gemtuzumab ozogamicin 5mg
제형 및 성상	흰색-회백색의 동결 건조된 덩어리 또는 분말이 든 갈색의 유리 바이알. 재구성 후에 색상은 연갈색보다 진하지 않은 용액이며 흰색 내지 회백색, 불투명에서 반투명, 무정형 내지 섬유 형태의 입자를 포함할 수 있다.
효능・효과	새로이 진단된 CD33-양성의 급성골수성백혈병(AML) 성인환자의 치료
용법・용량	1. 예비투약 및 특별 고려사항 1) 성인에서 이 약 투여의 1 시간 전, 경구 아세트아미노펜 650 mg 및 디펜히드라민 50 mg을 경구 또는 정맥내로 예비투약하고, 이 약 투여의 30분전에 1 mg/kg 메틸프레드니솔론 또는 이와 동등한 용량의 대체 코르티코스테로이드를 예비투약한다. 최초 예비투약 후 4시간마다 아세트아미노펜과 디펜히드라민을 추가 투여할 수 있다. 주입 중 또는 주입 후 4시간이내에 발열, 오한, 저혈압 또는 호흡곤란 등의 주입반응 징후가 있으면, 동일한 용량의 메틸프레드니솔론 또는 이와 동등한 용량의 코르티코스테로이드를 반복 투여한다. 2) 종양용해증후군을 예방하기 위해 적절한 처치를 한다. 3) 백혈구증가증(백혈구 수 30 Gi/L 이상) 환자는 이 약을 투여하기 전에 세포감소요법이 권장된다. 2. 권장용량 1) 유도요법(induction) 이 약의 권장용량은 제1일, 제4일, 및 제7일에 3 mg/m^2/dose를 2시간 이상에 걸쳐 주입하는 것(최대 4.5 mg바이알 1개)으로, 제1일에서 제3일까지 다우노루비신(DNR) 60 mg/m^2/day을 병용하여 30분이상 주입하고, 제1일에서 제7일까지 시타라빈(AraC) 200 mg/m^2/day을 연속 주입한다. 두 번째 유도요법이 필요한 경우, 다우노루비신과 시타라빈만 다음의 권장용량으로 투여하고, 이 약은 투여하지 않는다.- 제1일과 제2일에 다우노루비신 35 mg/m^2/day 투여 및 제1일부터 제3일까지 12시간마다 시타라빈 1 g/m^2 투여. 2) 공고요법(consolidation) 유도 후 완전관해(CR)를 경험하는 환자의 경우, 이 약과 시타라빈 및 다우노루비신을 정맥투여한다. 이 약은 제1일에 최대 4.5mg 바이알 1개를 3 mg/m^2/dose로 2시간 이상에 걸쳐 주입하며, 시타라빈은 제1일부터 제4일까지 매 12시간 마다 1 g/m^{2}을 2시간 이상에 걸쳐 주입한다. 다우노루비신은 60 mg/m^{2}을 1일[첫번째 코스] 또는 2일[두번째

	코스]동안 투여할 수 있으며, 최대 두 번째 코스까지 투여할 수 있다. 유도후 완전관해는 정상세포 골수에서 모세포가 5% 미만이고, 수혈이 없을 때 말초혈액에서의 절대호중구수(ANC)가 1.0 × 10^9 cells/L 이상 및 혈소판 수가 100 × 10^9/L 이상으로 정의된다. [표 1] 화학요법과 병용 시 이 약의 투여요법

투여요법	이 약	다우노루비신	시타라빈
유도요법[a]	제1일, 제4일 및 제7일에 3 mg/m^2/dose 투여 (최대 4.5 mg 바이알 1개)	제1일에서 제3일까지 60 mg/m^2/day 투여	제1일에서 제7일까지 200 mg/m^2/day 투여
두 번째 유도요법 (필요 시)	투여하지 않는다.	제1일에서 제2일까지 35 mg/m^2/day 투여	제1일에서 제3일까지 매12시간마다1 g/m^2투여
공고요법 1코스[a,b]	제1일에 3 mg/m^2/dose 투여 (최대 4.5 mg 바이알 1개)	제1일에 60 mg/m^2/day 투여	제1일에서 제4일까지 매12시간마다 1 g/m^2투여
공고요법 2코스[a,b]	제1일에 3 mg/m^2/dose 투여 (최대 4.5 mg 바이알 1개)	제1일에서 제2일까지 60 mg/m^2/day 투여	제1일에서 제4일까지 매12시간마다 1 g/m^2투여

[a.] 표 2의 용량조절정보 참조.
[b.] 유도 후 완전관해(CR)를 경험하는 환자.

	3. 독성에 따른 용량조절 혈구감소증이 회복될 때까지 혈구 수를 자주 모니터링한다. <이하 생략>
의약품 분류	(421) 항악성종양제 : 전문의약품
품목허가일	2021.11.18.

나. 임상적 유용성

(1) 대상 질환의 특성[1)]

○ (정의 및 역학)

- 급성골수성백혈병(Acute myeloid leukemia, AML)은 혈액이나 골수, 혹은 그 외 조직에서 골수모세포의 클론성 증식으로 생기는 혈액종양질환 중 하나로, 급성골수성백혈병은 세포 형태학적 소견, 면역표현형, 유전물질 변이 등을 반영한 WHO분류를 사용함
- 국내 AML 발병율은 연간 인구 10만명당 2.5건으로 연령이 높아질수록 발병율이 증가하여 AML 환자의 중앙연령은 65-68세이며, 수명이 연장됨에 따라 고령의 AML환자가 증가 추세임.

○ (증상) AML 환자의 증상은 골수 부전과 백혈병 세포의 장기 침윤에 기인함. 흔한 증상은 피로, 쇠약감, 식욕부진과 몸무게 감소이며, 빈혈로 인하여 어지러움, 두통, 호흡곤란 및 약 10%의 환자에서는 감염에 인한 발열 증상이 있을 수 있음. 혈소판 감소로 인해 5%의 환자에서 잇몸출혈, 점상출혈, 다발성 반상출혈 등의 증상과, 골수내 백혈병 세포의 빠른 증식으로, 흉골, 늑골 등에 통증이 있을 수 있고, 드물게 골수 외 장기에 백혈병 세포가 종물을 형성하여 골수육종이 형성되거나, 피부 침윤으로 인하여 발진, 비장종대, 간종대,림프절 종대 등이 나타날 수 있음.

○ (치료) 급성 골수성 백혈병은 관해유도와 관해 후 치료로 구분됨. 관해유도요법은 혈액과 골수 내에 존재하는 백혈병 세포를 없애는 것을 목적으로 하며, 완전관해 기준에 합당하더라도 잔존백혈병세포가 남을 수 있어 재발방지 및 완치를 위해 관해후 치료가 필요함. 관해 후 치료는 공고화학요법이나 조혈모세포이식이 있으며, 일반적으로 favorable risk의 환자는 공고화학요법을 받게 되고, poor risk의 환자는 조혈모세포이식이 고려됨.[2)]

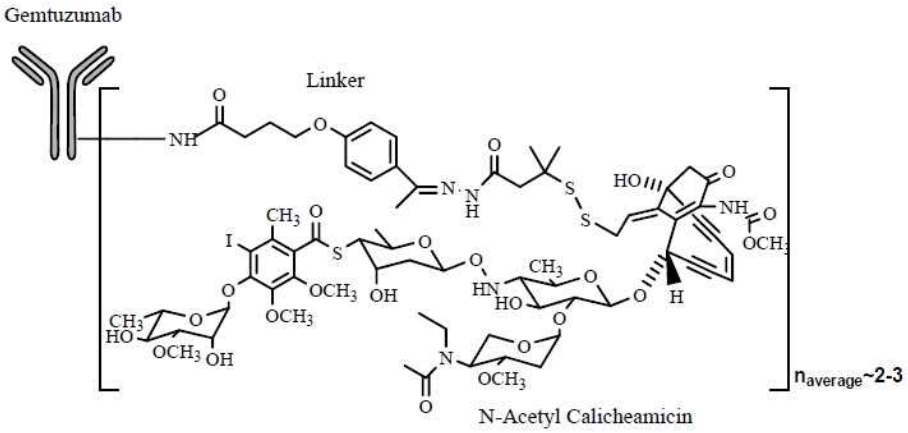
○ (예후) 환자의 나이 및 위험군 등 예후 요소에 영향을 받음. 60세 미만의 CBF-AML환자는 완전관해율이 85% 이상이며 관해후 재발율은 30-40%이지만, 예후가 불량한 경우 젊은 환자조차 5년 생존율이 20% 미만임.

(2) 약제 특성[3)]

1) 대한혈액학회. 혈액학. 제3판. 서울: 범문에듀케이션; 2018

2) Cornelissen J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. Blood. 2016;127(1):62-70

○ 신청품은 CD33 표적 항체-약물 접합체(Antibody Drug Conjugate, ADC)로서, 체내에서 CD33를 발현하는 백혈병세포와 결합하여 세포 내로 이입된 후, calicheamicin 유도체가 방출되어 DNA 이중가닥 절단 및 세포사멸을 유도하여 항암 효과를 나타냄.



(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[4]에서 CD33을 타겟으로 하는 항체 접합 의약품(ADC)으로, 급성골수성백혈병 환자의 항암요법에 쓸 수 있는 약제로 언급됨

○ NCCN 임상진료지침(ver3. 2024)에 따르면, 집중 유도요법에 적합한 성인 AML 환자는 ELN 위험군 분류[5]에 따라,

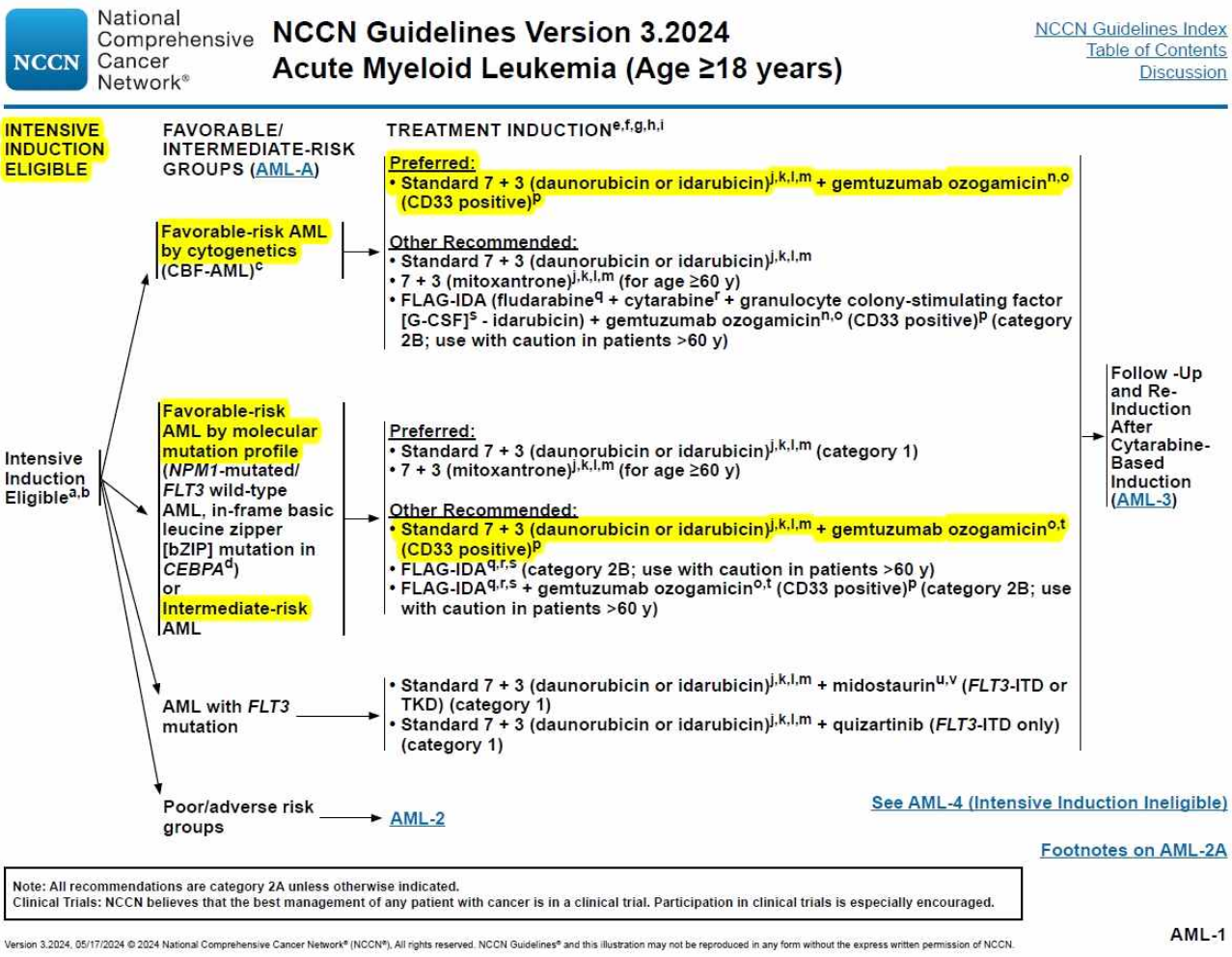
3) Mylotarg Prescribing information(미국), 2017

4) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer.12th Edition.Wolters Kluwer Health;2023

5) ELN(European LeukemiaNet) risk stratification

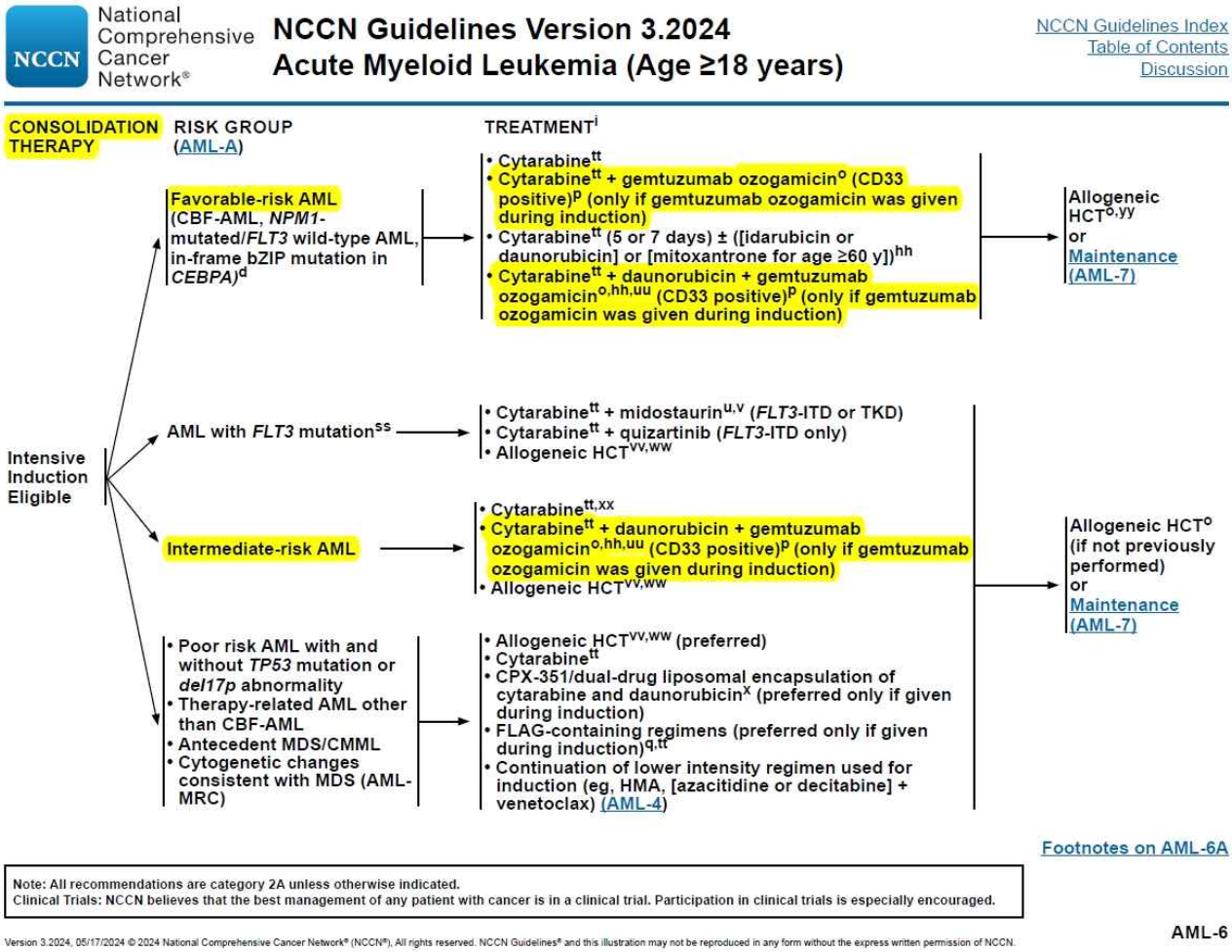
Risk Category	Genetic Abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1* inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/*CBFB::MYH11* Mutated *NPM1* without *FLT3-ITD* bZIP in-frame mutated *CEBPA*
Intermediate	Mutated *NPM1* with *FLT3*-ITD Wild-type *NPM1* with *FLT3*-ITD (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3)/*MLLT3::KMT2A* Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Poor /Adverse	t(6;9)(p23.3;q34.1)/*DEK::NUP214* t(v;11q23.3)/*KMT2A*-rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR::ABL1* t(8;16)(p11.2;p13.3)/*KAT6A::CREBBP* inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/*GATA2, MECOM(EVI1)* t(3q26.2;v)/*MECOM(EVI1)* -rearranged -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype, monosomal karyotype Mutated *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, and/or *ZRSR2* Mutated *TP53*

- (유도요법)
  - CD33양성 CBF-AML 환자의 7+3요법[6]에 신청품 병용이 우선권고됨(권고수준 category 2A/Preferred)
  - FLT3 변이가 없는 favorable/intermediate-risk AML환자에게 신청품의 병용이 권고됨(권고수준 category 2A/Other recommended)



- (공고요법) 유도요법에 신청품을 사용한 경우에 한하여, 공고요법 중 하나로 신청품의 병용이 권고됨(권고수준 category 2A)

6) 7+3요법 (cytarabine 7일+ daunorubicin 또는 idarubicin 3일)



○ ESMO 임상진료지침(2020)에서,

- (유도요법)
  - 표준항암요법에 적합한 CD33 양성 CBF-AML 환자의 7+3요법[7]에 신청품의 병용이 권고됨(권고수준 IIA),
  - tAML[8], MRC-AML[9]가 아닌 FLT3 변이가 없는 ELN1/ELN2[10] risk AML 환자의 유도요법에 신청품 병용이 권고됨(권고수준 IIC/optional).
- (공고요법) 유도요법에 신청품을 투여한 경우, IDAC[11]에 병용 권고됨(권고수준 IIC/optional).

7) 7+3요법 (cytarabine 7일+ daunorubicin 3일)

8) tAML(therapy-related acute myeloid leukaemia, 치료관련 백혈병)

9) MRC-AML(acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related cytogenetic changes, 골수이형성변화를 동반하는 백혈병)

10) ELN1(ELN favorable risk), ELN2(ELN intermediate risk)

11) IDAC(intermediate-dose cytarabine, 저용량 시타라빈요법) 제1,2,3일에 12시간마다 시타라빈 1,000-1,500mg/m^2 투여

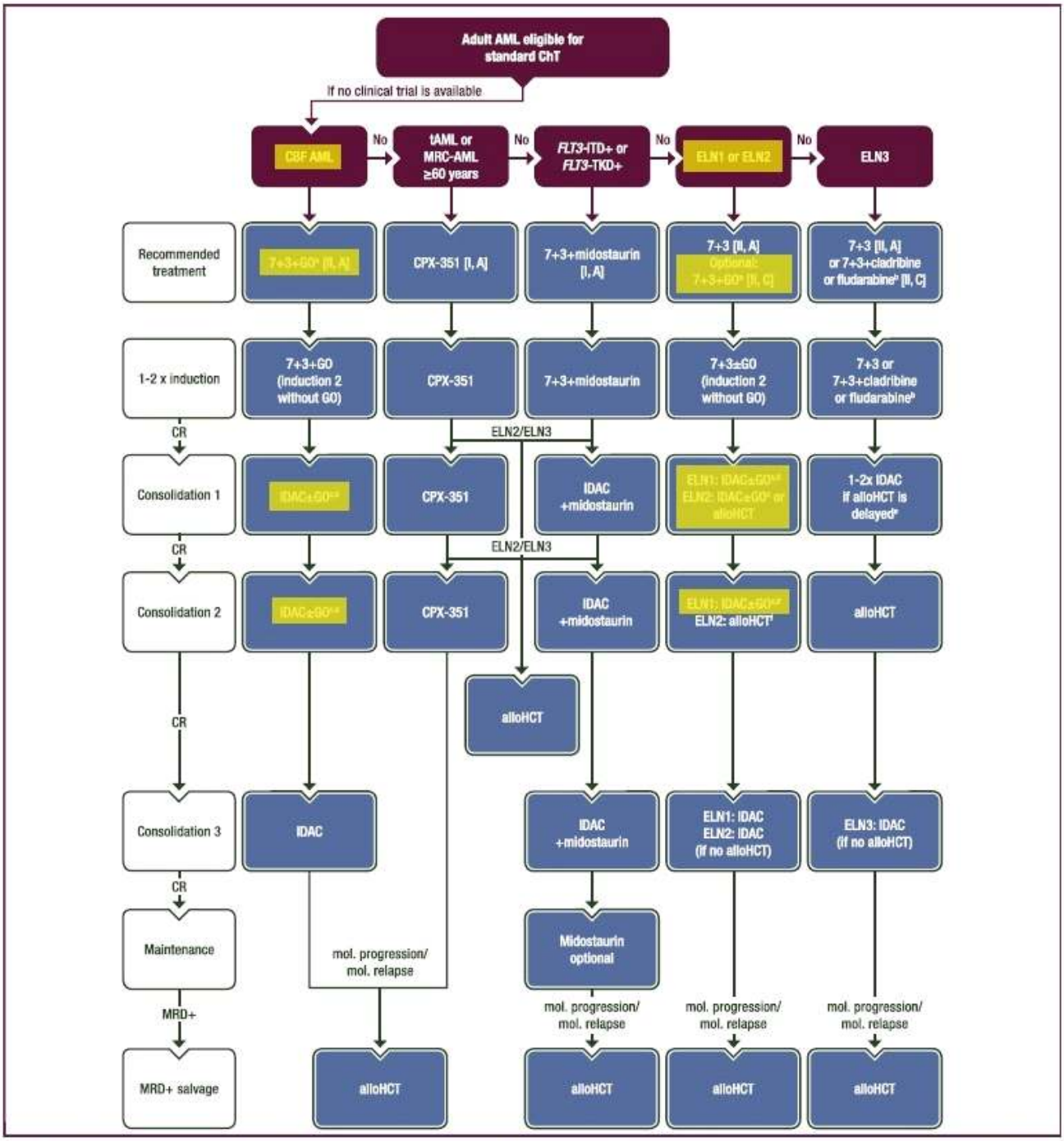


Figure 1. Treatment algorithm for first-line treatment in newly diagnosed AML patients eligible for standard induction and consolidation treatment.
7+3, 7 days of standard-dose cytarabine and 3 days of daunorubicin; 7+3+GO, 7 days of standard-dose cytarabine, 3 days of daunorubicin and 1—3 days of gemtuzumab ozogamicin; alloHCT, allogeneic haematopoietic cell transplantation; AML, acute myeloid leukaemia; autoHCT, autologous haematopoietic cell transplantation; CBF, core binding factor; ChT, chemotherapy; CPX-351, liposomal daunorubicin and cytarabine; CR, complete remission; ELN1, 2, 3, European LeukaemiaNet favourable, intermediate and adverse risk, respectively; GO, gemtuzumab ozogamicin; IDAC, intermediate-dose cytarabine; ITD, internal tandem duplication; MACE, amsacrine, cytarabine, etoposide; MIDAC, mitoxantrone, intermediate dose cytarabine; mol., molecular; MRC-AML, acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related cytogenetic changes; MRD+, measurable residual disease-positive; tAML, therapy-related acute myeloid leukaemia; TKD, tyrosine kinase domain.
The subgroups are sorted hierarchically from left to right and the recommendations are also prioritised from left to right.

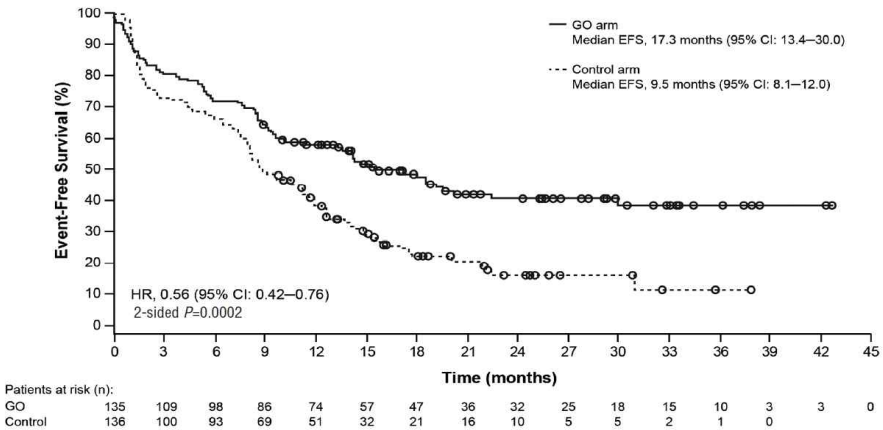
(4) 임상 연구 논문

○ [ALFA-0701][12)13)] 치료받지 않은, 50세~70세의 AML 환자 280명을 대상으로 7+3 요법을 투여받는 대조군과, 7+3 요법에 신청품을 병용하는 신청품군의 유효성을 비교한 무작위배정, 다기관, 공개 3상 시험으로,

- (대상환자) 총 280명이 1:1로 양 군에 140명이 배정되었으나, 이후 동의가 확인되지 않은 9명을 제외한 271명(신청품군 135명, 대조군 136명)을 유효성 분석대상으로 함(mITT[14)]). 환자의 연령 중앙값은 62세(50-70세 범위), 남성이 약 49.5%(134명), 88%는 ECOG 수행능력(PS)가 0-1이었음.

- (설계) 유도요법으로 양 군 공통으로 제1-7일에 시타라빈 200mg/m^2, 제1-3일에 다우노루비신 60mg/m^2를 투여받음. 신청품군에서 제 1, 4, 7일에 신청품을 3mg/m^2(최대 1병)을 추가로 투여받음. 유도요법에서 관해하지 못한 환자는 두번째 유도요법으로 제1-3일에 시타라빈 1g/m^2을 12시간마다, 다우노루비신은 제1-2일에 35mg/m^2를 투여함. 유도 요법에서 관해를 보인 환자는 2주기의 공고요법을 받게 되며, 양 군 공통으로 시타라빈을 제1-4일에 1g/m^2 을 12시간마다, 다우노루비신을 제1일(2주기 공고시 제1-2일)에 60mg/m^2 투여함. 처음 무작위 배정된 군에 따라 신청품군에서는 공고 요법 매주기 제1일에 신청품 3mg/m^2(최대 1병)을 추가로 투여받음.

- (1차 평가변수) 무사건생존기간(EFS) 중앙값은 연구자평가 결과 신청품군에서 17.3개월, 대조군 9.5개월로 유의한 개선을 보임. (HR 0.56, 95% CI 0.42-0.76, p=0.0002).



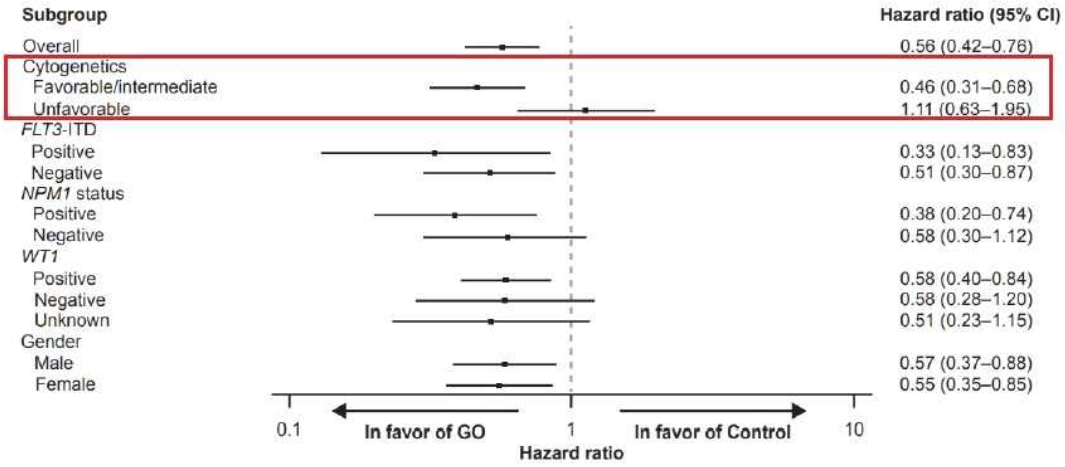
12) Sylvie Castaigne, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia(ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2012; 379:1508-16

13) Juliette Lambert, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. Hematologica 2019;104(1):113-9

14) mITT(modified intention-to-treat)

- 맹검독립검토위원회(BIRC, blinded independent review committee)에서 검토한 EFS 중앙값 또한 신청품군에서 13.6개월, 대조군 8.5개월(HR 0.66, 95% CI 0.49-0.89, p=0.006)로 신청품에서의 개선을 재확인함.
- 하위군 분석 시 세포유전학적으로 favorable/intermediate환자[15]의 EFS Hazard ratio(HR)은 0.46, p<0.0001이며, unfavorable군에서는 HR 1.11 p=0.72이었음.

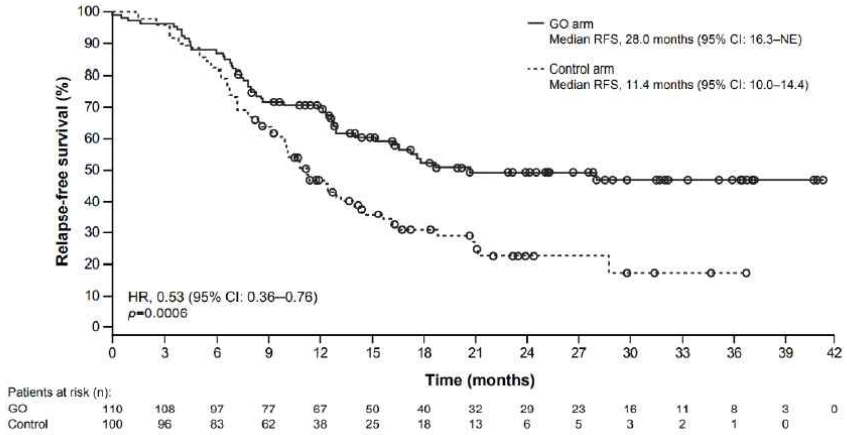
Figure S2. EFS subgroup analyses (A) and (B) – by investigator assessment at August 1, 2011, cutoff (mITT population)



- (2차 평가변수) 반응률(Response rate), 전체생존기간(mOS), 무재발생존기간(RFS)에 대한 신청품군과 대조군 비교 결과,
  - 반응율(Response rate)[16]은 신청품군 81.5%(95% CI 73.9-87.6), 대조군 73.5%(95% CI 65.3-80.7)로 양 군 간 유의한 차이 없었음(p=0.15)
  - 전체생존기간 중간값(mOS)은 신청품군 27.5개월, 대조군 21.8개월로 양 군 간 유의한 차이 없었음((HR 0.81, 95% CI 0.6-1.09, p=0.16)
  - 무재발생존기간(RFS)은 신청품군 28.0개월, 대조군 11.4개월로 신청품군에서 유의한 개선을 보임.(HR=0.53, 95% CI 0.36-0.76 p=0.0006)

15) 세포유전학적 하위군 분류
- favorable : t(8;21) and inv(16)/t(16;16)
- unfavorable : monosomy 5 or del(5q), monosomy 7 or del(7q), t(6;11), t(9;22), 3q26 abnormalities but t(3;5), 11q23 abnormalities but t(9;11), and complex karyotypes with 3 abnormalities or more
- intermediate : including all other anomalies as well as normal karyotypes.

16) Response rate= CR(Complete remission) rate + CRp*(Complete remission with incomplete platelet recovoery) rate
*CRp: CR with residual thrombocytopenia(<100×10^9/L)



- (안전성) 후향적으로 수집된 as-treated population 부작용 분석 결과로,
  - 양 군 모두 가장 빈번히 보고된 이상반응은 3등급 이상의 감염(77.9% vs. 77.4%)과 출혈(90.1% vs. 78.1%)이며, 특히 신청품 군에서 grade 3 이상의 출혈빈도가 높게 보고됨.(22.9% vs. 9.5%)
  - 신청품 투여군에서 대조군 대비 persistent thrombocytopenia[17]가 높은 빈도로 발생함.(20.4% vs. 2.0%)
  - VOD(Veno-occulsive disease)는 신청품군에서 6명, 대조군에서 2명이 발생함. 대조군에서 발생한 2명은 follow-up 기간에 재발 구제요법으로 신청품을 투여한 이후 발생됨.

	신청품 투여군	대조군
감염 (grade≥3)	102/131 (77.9%)	106/137 (77.4%)
출혈(grade≥1)	118/131 (90.1%)	107/137 (78.1%)
출혈(grade≥3)	30/131 (22.9%)	13/137 (9.5%)
VOD (all grade)	6/131 (4.6%)	2/137 (1.5%)
persistent thrombocytopenia	22/108 (20.4%)	2/101 (2%)

17) CRp를 경험한 환자 중, 직전 항암치료 후 45일차에 혈소판수가 50×10^9/L이하인 경우

(5) 학회 의견[18)]

○ 신청품은 AML세포를 효과적으로 표적하는 약물로서, ALFA-0701 연구결과 기존의 급성골수성백혈병의 표준치료법(7+3)대비하여 신청품을 추가투여시 무사건생존율(EFS)의 개선을 보였음. 신청품군에서 출혈 및 정맥폐쇄질환(VOD)의 빈도가 약간 증가하였으나, 그 외 부작용 빈도에 유의한 차이 없어 안전하다고 여겨짐.

○ 신청품은 세포유전학적 리스크가 favorable/intermediate 군에서 임상적 유용성이 입증되어 미국과 유럽의 진료가이드라인에서 표준치료로 제시되었으며, 국내 환자에게도 급여가 필요함.

○ 세포유전학적 위험도 검사결과 확인에 시간이 걸리는 점을 감안하여 우선적으로 급여하여 치료 후, adverse risk로 밝혀진 후 투여 중단하는 것이 현실적임

18) 대한혈액학회([redacted])

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “새로이 진단된 CD33-양성의 급성골수성백혈병(AML) 성인환자의 치료”에 허가받은 약제로, 현재 급성 골수성 백혈병에 사용 가능한 치료법으로 cytarabine+daunorubicin, cytarabine+idarubicin 요법 등이 급여되고 있으므로 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제 6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음

※ 관련근거

: 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조

<진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제>

환자의 진료에 반드시 필요하다고 인정하는 약제는 다음 각 항의 어느 하나와 같다.

① 다음 각 목을 모두 만족하는 경우
1. 대체 가능한 다른 치료법(약제포함)이 없는 경우
2. 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되는 경우
3. 희귀질환 등 소수의 환자집단을 대상으로 사용되는 경우
4. 생존기간의 상당기간 연장 등 임상적으로 의미있는 개선이 입증된 경우

② 기타 위원회가 환자의 진료에 반드시 필요하다고 평가하는 경우

---

(7) 급여기준 검토결과

○ 2023년 제7차(162차) 암질환심의위원회(일자: 2023년 10월 11일)

32. 급성골수성백혈병(Acute Myeloid Leukemia)
[2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여대상	투여단계	투여요법
9	gemtuzumab ozogamicin + cytarabine + daunorubicin	새로이 진단된 CD33-양성의 급성골수성백혈병 성인 환자 중 favorable/intermediate/unknown cytogenetic risk[주1]를 가지는 환자	1차	관해유도요법 관해공고요법

주1. 세포유전학적 검사결과가 확인되기 전까지 관해유도요법에 한하여 급여 적용 가능하며, 검사결과 poor/adverse risk로 확인되면 투여 중지함

(8) 제외국 등재 현황

○ 신청품은 A8 국가 중 5개국(미국, 일본, 독일, 영국, 이탈리아)에 수재되어 있음