오뉴렉정200,300밀리그램(아자시티딘)((유)한국비엠에스제약)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	결정신청
주성분 함량	1정 중 azacitidine 200mg, 300mg
제형 및 성상	▪ 오뉴렉정200밀리그램: 한 면에 200 다른 한 면에 ONU가 음각되어 있는 분홍색 타원형 필름코팅정 ▪ 오뉴렉정300밀리그램: 한 면에 300 다른 한 면에 ONU가 음각되어 있는 갈색 타원형 필름코팅정
효능・효과	공고요법 시행 유무와 관계없이 유도요법 이후 완전관해(CR) 또는 불완전한 혈액학적 회복을 동반한 완전관해(CRi)를 달성하고, 조혈모세포이식(HSCT)이 적합하지 않은 **급성 골수성 백혈병 성인 환자에서의 유지요법**
용법・용량	이 약의 치료는 항암 화학요법 사용 경험이 있는 의사에 의해 개시되고 모니터링되어야 한다. 노출, 용량 및 투여 일정의 차이로 인해 이 약을 주사용 아자시티딘과 바꿔서 사용해서는 안 된다. 의약품의 제품명, 용량 및 투여 경로를 확인한다. **1. 복용방법** 이 약은 매일 거의 동일한 시간에 물과 함께 통째로 삼켜야 한다. 정제를 쪼개거나, 으깨거나, 녹이거나, 씹어서는 안 된다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다('14. 보관 및 취급상의 주의사항' 참조). **2. 권장 용량 및 투여 주기** 환자는 첫 2주기 동안 이 약 투여 30분 전에 항구토제를 투여받아야 한다. 첫 2주기 동안 오심 및 구토가 없었던 경우, 이후에는 항구토 예방 요법을 생략할 수 있다('5. 일반적 주의' 참조). 권장 용량은 아자시티딘 300mg을 1일 1회 경구투여하는 것이다. 각 반복 주기는 14일의 투여 기간과 그 후 14일의 휴약 기간(28일 투여 주기)으로 구성된다. 이 약의 투여는 말초혈액 또는 골수에서 15% 이하의 모세포가 관찰되거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 지속한다.
의약품 분류	421(항악성종양제) / 전문·희귀의약품
품목허가일	2022년 3월 23일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성[1)2)3)4)5)]

○ 급성골수성백혈병(AML, Acute Myeloid Leukemia)은 혈액이나 골수, 혹은 그 외 조직에서 골수성 백혈구의 분화 초기 단계인 전구 세포 또는 줄기세포에서 악성 변이가 발생하여 골수 모세포(Myeloblast)가 클론성으로 증식하고 이에 따라 정상적인 혈구 세포로의 성숙이 이루어지지 않고 정상적인 혈구세포(적혈구, 혈소판, 백혈구)의 발달이 억제되어 골수부전이 생기는 치명적인 혈액종양 질환임

- 혈액검사, 골수검사, 면역표현형검사, 세포유전학검사, 분자생물학검사로 진단함
- 중앙암등록본부에서 발표한 2019년 암 등록통계에 따르면, 골수성백혈병 발생자수 2,604명, 전체 유병자 수는 16,357명으로 연령이 증가함에 따라 발생자수가 증가하며 55세-65세에서 최대치를 보임
- 급성 골수성 백혈병은 빠르게 진행하며 해당 질병으로 인해 사망에 이르는 심각한 질환으로 APL(급성전골수백혈병, Acute Promyelocytic Leukemia)을 제외한 AML 환자의 5년 상대 생존률은 약 23.8%~29.9%로, 여러 백혈병 중 5년 상대 생존률이 가장 낮은 것으로 확인되었고, 현행 치료(관해유도 후 질병 진행 시까지 관찰 + 재발 후 치료)를 공격적으로 시도하여도 기대여명은 1년 미만임

○ 급성골수성백혈병(AML)의 치료과정은 일반적으로 전통적인 집중항암요법(관해유도요법 + 공고요법), 조혈모세포이식 전처치, 조혈모세포이식으로 진행됨

- 관해유도요법: 혈액과 골수 내에 존재하는 백혈병 세포를 없애는 것을 목적으로 하며, 환자들을 완전관해(CR/CRi)에 도달시키기 위해 시행하는 항암 치료임
- [완전관해 후 치료] 관해 후 치료의 종류는 다양한 예후요인을 종합적으로 참고해 결정하며, 일반적으로 ELN(European LeukemiaNet) 2017 가이드라인 상의 예후군 분류와 유전자 변이에 따라 치료의 종류를 결정하되 환자의 분자생물학적 소견 및 연령, 전신상태, 공여자 조건, 이식 관련 위험도 평가 등을 종합적으로 고려하여 결정함
- 공고요법: 관해유도요법으로 완전관해에 도달(혈액과 골수가 정상적인 모양과 기능을 되찾음)하여도 1억개의 잔존 백혈병 세포가 남아있을 수 있기 때문에, 재발방지와 완치를 위해 관해 후에 추가적인 치료를 시행하며, 이를 관해 후

1) 대한혈액학회 2018, 혈액학 제 3판, 범문에듀케이션
2) 국립암센터, 2019년 국가 암등록사업 연례보고서(2019년 암등록통계), 2022.
3) 국가암정보센터 >내가 알고 싶은 암> 급성골수성백혈병
4) 국내 중앙암등록본부 레지스트리
5) 대한혈액학회(,)

치료 또는 공고요법이라고 함



- 재발 후 치료: 1차 유도치료 및 공고요법 시도 후 조혈모세포이식을 하지 않으면 2/3 이상의 환자는 재발을 경험하게 됨에도 불구하고 재발성 및 불응성 AML을 위한 표준치료는 부재하며, 이에 따라 환자들은 최대한 2차 완전관해(CR/CRi)에 도달하여 동종조혈모세포이식을 받는 것이 적절함

(2) 약제 특성

○ 신청품은 DNA 메틸전이효소 억제제이자 후성유전 조절제로 세포에 흡수되어 삼인산뉴클레오티드로 효소 생체내변환 후 DNA 및 RNA에 결합함[6)7)]

- DNA에 결합하면, DNA 메틸전이효소 억제 및 DNA 메틸화 감소를 통해 후성유전학적 경로를 조절함 이는 종양 억제, 면역 경로, 세포 주기, 세포 분화를 조절하는 유전자의 재발현을 포함한 유전자 발현의 변화를 초래함
- RNA에 결합하면, RNA 메틸전이효소가 억제되고 RNA 메틸화가 감소하여 RNA 안정성이 감소하고 단백질 합성이 저해됨

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[8)9)]에 수재되어 있으며, 임상진료지침[10)11)]에서 집중 유도요법을 통해 관해를 달성한 intermediate- and/or adverse-risk cytogenetics AML 환자가 동종조혈모세포 이식을 받기에 적합하지 않은 경우, 신청품 유지요법을 권고함(18세 이상 환자의 치료: category 2A / 60세 이상 환자의 치료: category 1(preferred))

---

6) 신청품의 식약처 허가사항 > 15. 전문가를 위한 정보
7) 동일성분 주사제 azacitidine은 현재 급성골수성백혈병 고식적요법 1차 치료로 급여 중이며 식약처 허가사항 용법용량에 따르면 신청품과 노출, 용량 및 투여 일정의 차이로 바꿔서 사용해서는 안된다고 기재되어 있음
8) Williams Hematology, 10e, 2021 > Chapter 87: Acute Myelogenous Leukemia >Postremission Chemotherapy in Older Patients
9) Goodman & Gilman's MEDICINE, 26th EDITION, 2020 > Treatment of Acute Myeloid Leukemia > Postremission Therapy
10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia. version 2. 2022.
11) Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(6):697-712

(4) 임상시험 결과

○ [QUAZAR AML-001][12] 유도요법 이후 완전 관해(CR) 또는 불완전한 혈액학적 회복을 동반한 완전관해(CRi)를 달성하고, 조혈모세포이식(HSCT)이 적합하지 않은 55세 이상 급성 골수성 백혈병 성인 환자를 대상으로 신청품군(oral azacitidine, 238명)과 위약 대조군(234명)의 유효성 및 안전성을 비교한 무작위 공개 3상 연구 결과(median follow up 41.2개월),

- 일차평가지표인 OS(전체생존기간)는 신청품군에서는 24.7개월(95% CI, 8.7-30.5), 대조군에서는 14.8개월(95% CI, 11.7-17.6)로 신청품군이 높았음 [p<0.001]
- 이차평가지표인 RFS(무재발생존기간)는 신청품군에서는 10.2개월(95% CI, 7.9-12.9), 대조군에서는 4.8개월(95% CI, 4.6-6.4)로 신청품군이 높았음 [p<0.001]
- 치료 관련 grade 3 이상의 이상사례(neutropenia 등)는 신청품군에서 72%, 대조군에서 63%에서 발생함

(5) 학회의견

○ 관련 학회[13]에서는 현재까지 임상 연구를 통해 관해 후 유지치료의 효과를 증명한 약제는 신청품 이전에는 부재하여 최선의 지지치료 외에는 제공할 수 있는 치료가 없는 실정으로 임상 연구에서 대조군 대비 전체 생존기간, 무재발 생존기간을 유의하게 연장하였으며 이를 기반으로 가이드라인에서 신청품을 권고하고 있어 신청품의 급여는 필요하다는 의견임

(6) 진료상 필수 여부

○ 해당 질환에 유지요법으로 사용되는 표준 치료법은 없으나 현재 '관해 유도요법 ± 공고요법'으로 치료함을 고려 시 진료상 필수 약제에 해당하지 않음

(7) 급여기준 검토결과

○ 제155차 암질환심의위원회(2022년 12월 14일)

---

12) Wei AH et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med.* 2020;383:2526-37

13) 대한혈액학회(,)

☞ 급여기준(안)

32. 급성골수성백혈병(Acute Myeloid Leukemia)

[2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여대상	투여단계
9	azacitidine (PO)	공고요법 시행유무와 관계없이 유도요법 이후 완전관해(CR) 또는 불완전한 혈액학적 회복을 동반한 완전관해(CRi)를 달성하고, 조혈모세포이식(HSCT)이 적합하지 않은 급성골수성백혈병 성인 환자 중 다음의 조건을 모두 만족하는 경우 ① 세포유전학적으로 중등도 또는 고위험군 ② Hypomethylating agent(HMA) 사용 경험이 없는 경우 ③ 조혈모세포이식 경험이 없는 경우 ④ 55세 이상, 전신상태가 조혈모세포이식에 적합하지 않은 경우 ⑤ 유도요법 이후 완전관해(first CR or CRi) 달성 4개월 ±7일 이내 투여 ※ 말초혈액 또는 골수에서 5% 이상의 모세포가 보이는 경우 투여를 중단함	관해유지 요법

(8) 제외국 약가집 수재 현황

○ A7 국가 중 4개국(미국, 프랑스, 독일, 영국) 약가집에 수재되어 있음

○ 제외국 평가 결과

- NICE (2022년 10월): commercial arrangement를 통해 환자에게 제공 권고
  - 신청품은 생애 말기 생명 연장 치료로 NICE의 범주를 충족하였고 비용효과성 또한 생애 말기 치료에 대한 NHS 자원 사용의 수용가능한 범위 내에 있음

- PBAC (2022년 9월): 권고
  - 신청품의 해당 질환에는 효율적인 치료법에 대한 높은 미충족 요구도가 있고 신청품은 전체 생존기간 및 무재발 생존기간에서 유의한 개선을 보였으며 경제성 평가 모델을 통해 제시된 가격에서 비용효과적으로 판단되어 수용 가능함 또한 재정 영향에 대한 제출도 합리적으로 판단되는 등의 사유로 급여로 권고함

- pCODR (2021년 10월): 조건부 권고
  - 신청품은 제시된 가격에서는 비용효과성을 만족하지 않으므로 약가 인하(적어도 85%)를 통한 비용효과성 개선을 조건으로 권고함