욘델리스주사1.0밀리그램(트라벡테딘)((주)메디팁)

가. 약제 정보

구 분	내 용
심의 대상 구분	재결정신청(재평가)
주성분 함량	1바이알 내 trabectedin 1.0mg
제형 및 성상	백색 내지 회백색의 덩어리
효능・효과	안트라사이클린 및 이포스파마이드 치료요법에 실패했거나, 이들 약제 투여가 부적합한, 진행된 연조직 육종
용법・용량	이 약은 화학요법 사용 경험이 있는 의사의 감독 하에 투여되어야 한다. 이 약의 사용은 세포독성 약물 투여에 전문성이 있는 의료진에 국한되어야 한다. 이 약의 권장용량은 1.5 mg/m^2 체표면적으로, 24시간 동안 정맥주입한다. 중심정맥을 통한 투여가 강력히 권장된다. 1회 투여를 1주기로 정의하고, 각 주기 당 3주의 간격을 둔다. 모든 환자는 이 약 투여 30분 전, 구토 예방 및 간 보호 효과를 위하여 코르티코스테로이드제(예, 덱사메타손 20 mg 정맥투여)로 전처치한다. 항구토제를 추가적으로 투여하는 것이 필요할 수 있다. 이 약의 투여를 위해서는 다음 기준이 요구된다: - 절대호중구수 ≥ 1500/mm^3 - 혈소판수 ≥ 100000/mm^3 - 빌리루빈 ≤ 정상상한치 (ULN) - 알칼리성 포스파타제 (Alkaline phosphatase) ≤ 2.5xULN (증가가 뼈에 의한 것일 수 있다면, 간의 동종효소 5-뉴클레오티드가수분해효소 또는 GGT를 고려한다). - 알부민 ≥ 25 g/l - 알라닌 아미노기전이효소 (ALT) 및 아스파르트산 아미노기전이효소 (AST) ≤ 2.5xULN - 크레아티닌 청소율 ≥ 30 ml/min - 크레아틴 포스포키나제 (Creatine phosphokinase : CPK) ≤ 2.5xULN - 헤모글로빈 ≥ 9 g/dl 위와 같은 기준은 다음 주기를 시작할 때에도 충족되어야 한다. 그렇지 않으면, 기준이 충족될 때까지 투여를 최대 3주까지 연기해야 한다. 3주 이후에도 기준이 만족되지 않을 경우, 치료의 중단을 고려하여야 한다.

	혈액학적 변수인 알칼리성 포스파타제, 빌리루빈, CPK 및 아미노기전이효소(AST, ALT)의 추가적인 모니터링은 치료의 처음 2주기 동안은 매주, 이후 주기 동안은 치료 사이에 적어도 1회 실시해야 한다. 등급 3-4의 이상반응이 나타나지 않고 환자가 재치료 기준을 만족한다면 모든 주기 동안 같은 용량을 투여해야 한다.
의약품 분류	421(항악성종양제), 전문의약품
품목허가일	2008년 4월 22일

나. 주요 내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 연조직육종(Soft Tissue Sarcoma)[1)2)]

- **(정의)** 근골격조직의 악성 종양을 육종이라고 부르며, 연조직 육종은 폐나 간 등의 실질 장기와몸을 지탱하는 뼈와 피부를 제외한 지방, 근육 신경, 인대, 혈관 림프관 등 신체의 각 기관을 연결하고 지지하며 감싸는 조직에서 발생하는 악성 종양을 말함. 따라서 연조직육종은 팔다리, 체간, 후복막, 두경부 등 몸의 여러 부위에서 발생할 수 있음.
- **(유병률)** 2021년 발표된 국가 암 등록통계에 따르면 2019년 한 해 우리나라 암 발생 건중 연조직 육종의 국내 발병률은 0.5%로 총 1,258건 발생함. 보통 4기 환자의 경우 5년 생존율이 10% 미만으로 질환의 예후가 좋지 않으며 적절한 치료에도 불구하고 약40~50%가 국소 재발하거나 전이성 질환이 발생하게 되며 생존기간은 8~12개월임.
- **(진단)** 국소 마취후 가는 바늘을 종양 부위에 찔러 넣어 조직일부를 채취하여 조직검사를 시행하며 종양세포의 분화도와 침범 범위를 종합하여 1기에서 4기까지로 구분함.
- **(치료)** 일반적 치료 원칙은 외과적 절제술이나 해당 범위를 벗어난 경우 전신 항암제를 사용함. 개개 연조직육종의 빈도는 드물어서 표준화된 치료방침이 확립되어있지 않으며 일반적으로 절제술, 방사선치료, 항암 화학요법을 병기에 따라 단독 또는 병행하여 사용함.

단계	병기	5년 생존률	치료 방법
1기 (Stage 1)	종양이 크기나 깊이에 상관없이 low grade인 경우	90%	• 수술(광범위 절제술): 5cm이하인 경우 수술만으로 치료하기도 함 • 수술+방사선치료 또는 항암화학요법
2기 (Stage 2)	high grade인 경우로서, 깊이와 상관없이 5cm 이하인 경우, 피부와 가깝고 깊이가 깊지 않을 때 5cm 이상인 경우	81%	• 수술(광범위 절제술): 종양의 절제와 더불어 최소 1-2cm 정도의 정상조직을 덧붙여 제거함 • 수술(광범위 절제술)+방사선치료: 크기가 큰 육종의 경우 • 고용량 방사선 치료: 수술적으로 제거할 수 없는 경우 • 수술 전 방사선 치료 혹은 항암화학요법+수술(광범위 절제술): 팔, 다리의 절단을 피하
3기 (Stage 3)	high grade인 경우로서, 5cm 이상, 깊이가 깊은 경우	56%	

1) 서울 아산병원 건강정보(https://www.amc.seoul.kr/asan/healthinfo/disease/diseaseDetail.do?contentId=32616)

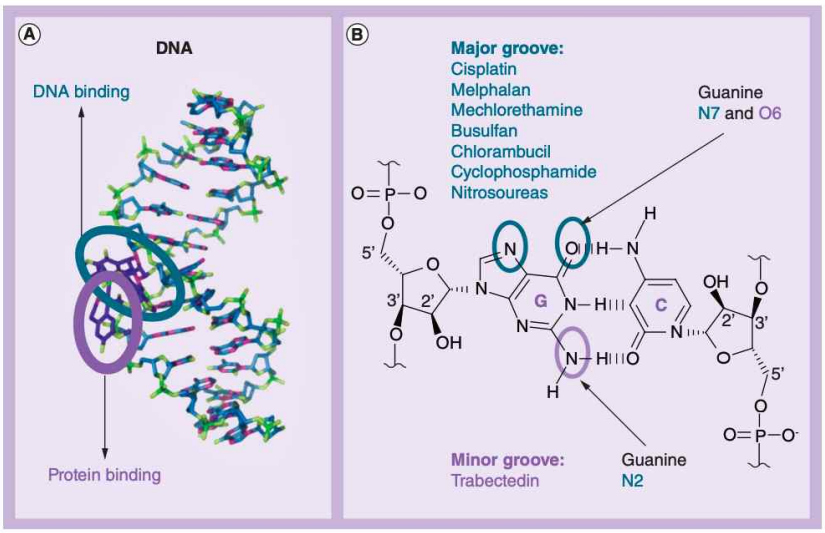
2) 대한정형외과학회(https://www.koa.or.kr/info/index_16_2.php)

			기 위해 시행하고 사지 구제술을 시행한 후 수술 후에도 사용할 수 있음
4기 (Stage 4)	등급이나 크기에 상관없이 림프절 전이나 원격 전이가 있는 경우	10% 미만	• 수술(광범위 절제술)±림프절제술 또는 전이암 절제술±방사선 치료 • 수술 전, 후 방사선 치료 • 수술 전, 후 항암화학요법 • 고용량 방사선 치료±항암화학요법: 수술적으로 제거할 수 없는 경우

(2) 약제 특성

○ 신청품은 "안트라사이클린 및 이포스파마이드 치료요법에 실패했거나, 이들 약제 투여가 부적합한, 진행된 연조직 육종"에 허가받은 주사제로 DNA의 minor groove에 있는 guanine의 N2 amino group에 결합하여 DNA의 adduct로 작용하고 결과적으로 DNA crosslink를 형성하는 기전으로 항암 효과를 나타냄.

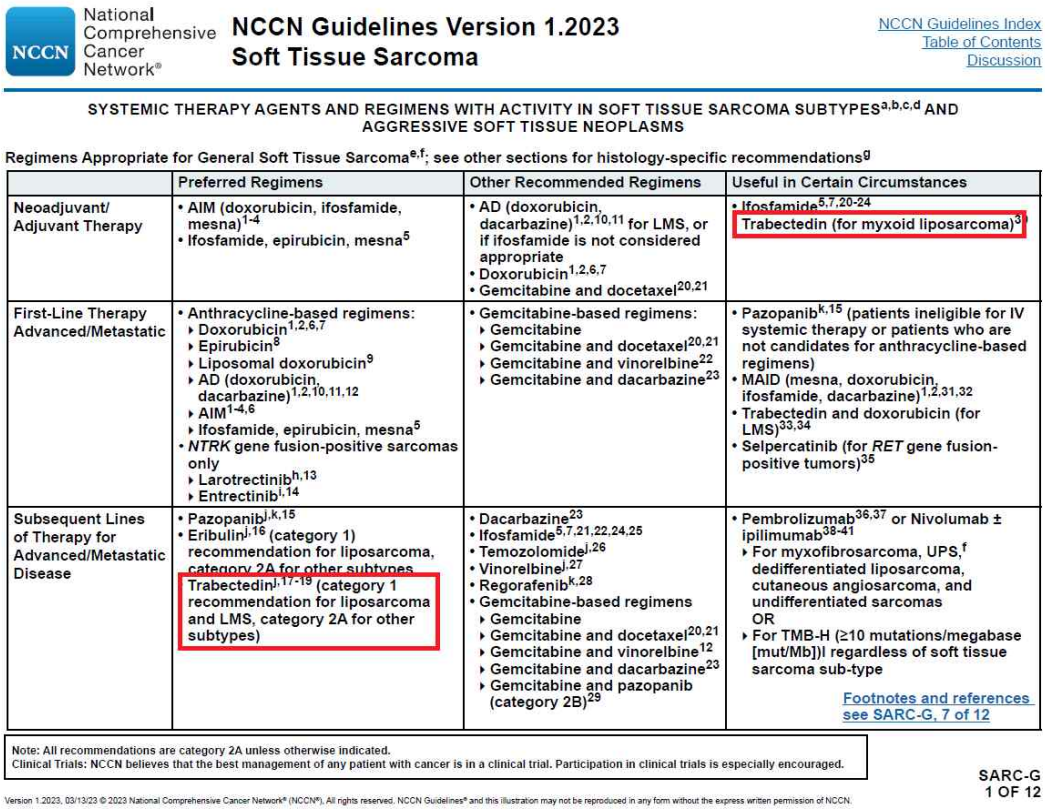
- 신청품은 기존의 cisplatin을 비롯한 alkylating agent들이 DNA major groove의 N7 또는 O6 위치에 결합하는 것과는 차이가 있음.



(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 신청품은 교과서[3)4)5)]에서 지방육종(liposarcoma) 및 평활근육종(leimyosarcoma) 포함 다양한 subtypes of soft tissue sarcoma에 trabectedin의 효능·효과와 임상결과에 대해 언급하고 있으며, 임상진료지침[6)7)]에서는 진행성 평활근육종 및 연조직육종에서 2차 이상 치료 약제로 권고하고 있음.

- NCCN 가이드라인에서는 신청품을 지방육종 및 평활근육종에 Preferred Regimen category category 1로 권고하고 있으며 그 외 연조직 육종에서는 2A로 권고하고 있음.



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2023
Soft Tissue Sarcoma

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS WITH ACTIVITY IN SOFT TISSUE SARCOMA SUBTYPES[a,b,c,d] AND AGGRESSIVE SOFT TISSUE NEOPLASMS

Regimens Appropriate for General Soft Tissue Sarcoma[e,f]; see other sections for histology-specific recommendations[g]

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Neoadjuvant/ Adjuvant Therapy	• AIM (doxorubicin, ifosfamide, mesna)[1-4] • Ifosfamide, epirubicin, mesna[5]	• AD (doxorubicin, dacarbazine)[1,2,10,11] for LMS, or if ifosfamide is not considered appropriate • Doxorubicin[1,2,6,7] • Gemcitabine and docetaxel[20,21]	• Ifosfamide[5,7,20-24] Trabectedin (for myxoid liposarcoma)[3]
First-Line Therapy Advanced/Metastatic	• Anthracycline-based regimens: ▸ Doxorubicin[1,2,6,7] ▸ Epirubicin[8] ▸ Liposomal doxorubicin[9] ▸ AD (doxorubicin, dacarbazine)[1,2,10,11,12] ▸ AIM[1-4,6] ▸ Ifosfamide, epirubicin, mesna[5] • *NTRK* gene fusion-positive sarcomas only ▸ Larotrectinib[h,13] ▸ Entrectinib[i,14]	• Gemcitabine-based regimens: ▸ Gemcitabine ▸ Gemcitabine and docetaxel[20,21] ▸ Gemcitabine and vinorelbine[22] ▸ Gemcitabine and dacarbazine[23]	• Pazopanib[k,15] (patients ineligible for IV systemic therapy or patients who are not candidates for anthracycline-based regimens) • MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine)[1,2,31,32] • Trabectedin and doxorubicin (for LMS)[33,34] • Selpercatinib (for *RET* gene fusion-positive tumors)[35]
Subsequent Lines of Therapy for Advanced/Metastatic Disease	• Pazopanib[j,k,15] • Eribulin[j,16] (category 1) recommendation for liposarcoma, category 2A for other subtypes Trabectedin[j,17-19] (category 1 recommendation for liposarcoma and LMS, category 2A for other subtypes)	• Dacarbazine[23] • Ifosfamide[5,7,21,22,24,25] • Temozolomide[j,26] • Vinorelbine[j,27] • Regorafenib[k,28] • Gemcitabine-based regimens ▸ Gemcitabine ▸ Gemcitabine and docetaxel[20,21] ▸ Gemcitabine and vinorelbine[12] ▸ Gemcitabine and dacarbazine[23] ▸ Gemcitabine and pazopanib (category 2B)[29]	• Pembrolizumab[36,37] or Nivolumab ± ipilimumab[38-41] ▸ For myxofibrosarcoma, UPS,[f] dedifferentiated liposarcoma, cutaneous angiosarcoma, and undifferentiated sarcomas OR ▸ For TMB-H (≥10 mutations/megabase [mut/Mb])l regardless of soft tissue sarcoma sub-type Footnotes and references see SARC-G, 7 of 12

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

SARC-G
1 OF 12

Version 1.2023, 03/13/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

3) Principle and Practice of Oncology 12th. 2023

4) Abeloff's Clinical Oncology 6th. 2020

5) Goldman-Cecil Medicine 26th. 2020

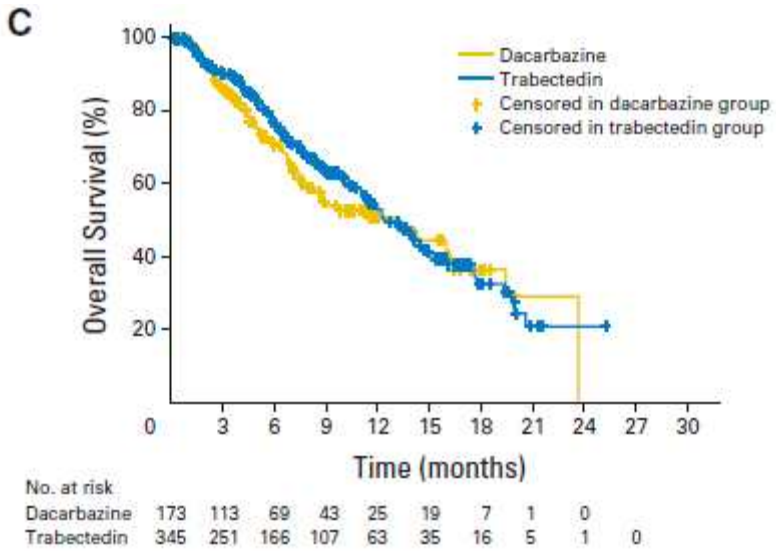
6) NCCN, Soft Tissue Sarcoma. Ver 1. 2023

7) Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2021

(4) 임상시험 결과

○ **[Dacarbazine 대조군 3상, 15세 이상]**[8] 이전에 anthracycline과 ifosfamide 병용 요법 또는 anthracycline과 하나 이상의 화학적 병용 요법을 투여한 이력이 있는 15세 이상의 진행성 지방육종 또는 평활근육종 환자(n=518)를 대상으로 신청품과 dacarbazine 투여군을 2:1로 무작위 배정하여 다국가, 다기관, open-label, 3상 임상시험에서 신청품의 유효성과 안전성을 평가한 결과,

- 1차 평가변수인 median OS 지표에서 신청품군은 12.4개월, darcabazine 군은 12.9개월로 나타났으며, 위험비(HR)는 0.87로 신청품군과 대조군간의 유의한 차이를 보이지 아니함(p=0.37)



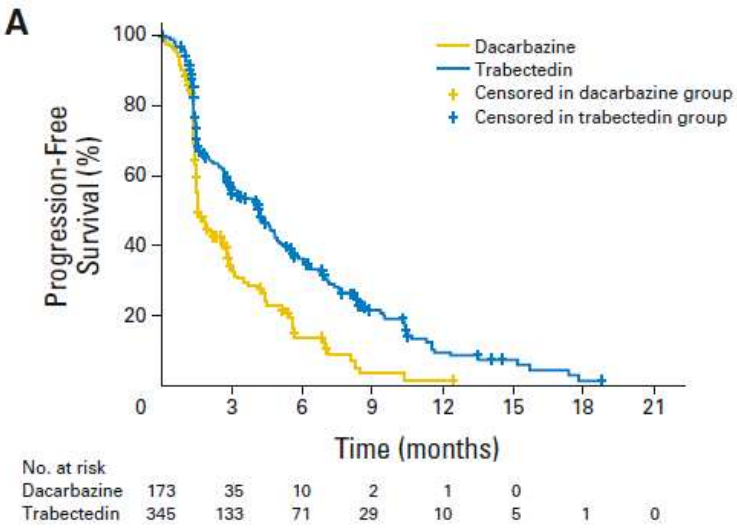
- 2차 평가변수는 PFS, 객관적 반응률, 반응 지속시간 중간값으로 설정하였음.

▪ median PFS 지표에서 신청품군은 4.2개월, dacarbazine군은 1.5개월로 나타났고, 위험비는 0.55(95% CI 0.44-0.70)으로 신청품은 대조군 대비 유의한 차이를 나타냈음(p<0.001).

▪ 객관적 반응률은 신청품 군에서 9.9%(34/345), dacarbazine군은 6.9%(12/173)로 신청품군이 높게 나타났으나, 신청품과 대조군 간의 유의한 차이가 없었으며(p=0.33), 반응 지속 기간 중간값은 신청품군에서 6.5개월, dacarbazine군에서 4.2개월로 신청품이 더 길었으나, 신청품과 대조군간의 유의한 차이가 없었음(p<0.14).

---

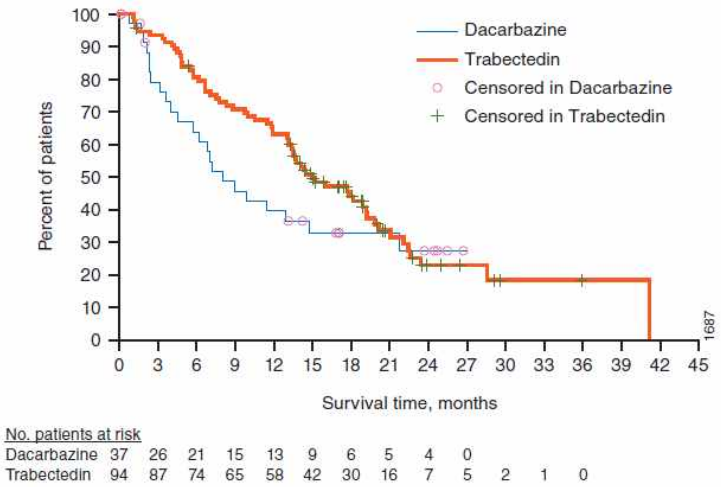
8) Dimitri GD et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. J Clin Oncol. 2016; 34(8): 786-793



- 안전성 평가 결과, 대부분의 부작용은 grade 1,2의 중등도에 해당했으며 grade 3,4에 해당하는 부작용은 골수억제(두 군 모두), 일시적인 transaminase 상승, creatine phosphokinase 상승과 횡문근 융해증(신청품 군) 등이 관찰되었음. 첫 투약 후 60일간 사망 발생건 수는 두 군이 비슷한 경향을 보임(신청품 7.1% vs 대조군 5.8%).

○ **[65세 이상 노인 subgroup 분석]**[9] Darcabazine 대조군 3상 임상시험의 환자군을 65세 이상 노인 131명으로 한정하여 신청품의 유효성과 안전성을 평가한 결과,

- 1차 평가변수인 median OS 지표에서 신청품군은 15.1개월, darcabazine군은 8.1개월로 나타났으며, 위험비(HR)는 0.72(95% CI 0.45-1.17)로 신청품군과 대조군간의 유의한 차이를 보이지 아니함(p=0.181)

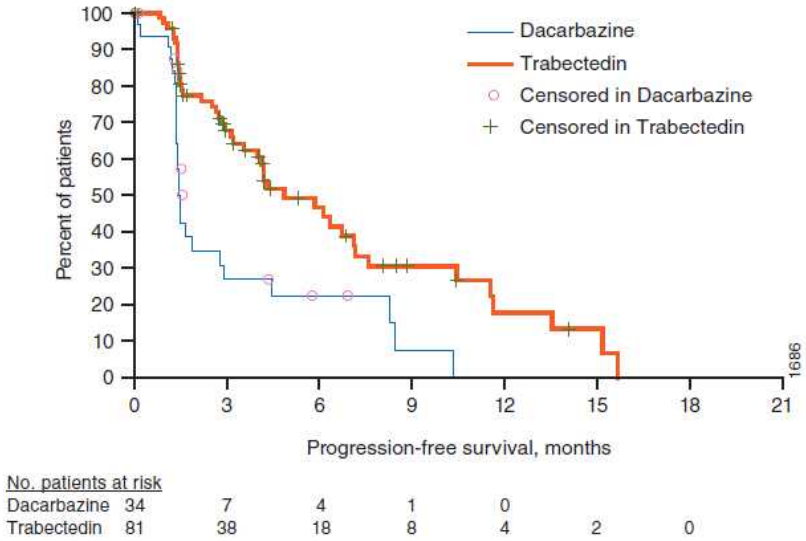


- 2차 평가변수는 PFS, 객관적 반응률, 질병이익률(CBR)[10]로 설정하였음.

---

9) Jones RL et al. Efficacy and tolerability of trabectedin in elderly patients with sarcoma: subgroup analysis from a phase III, randomized controlled study of trabectedin or dacarbazine in patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma. Ann Oncol. 2018; 29: 1995-2002

- median PFS 지표에서 신청품군은 4.9개월, dacarbazine군은 1.5개월로 나타났고, 위험비는 0.40(95% CI 0.24-0.67)으로 신청품은 대조군 대비 유의한 차이를 나타냈음(p=0.0002).



- 객관적 반응률은 신청품군에서 9%(7/81), dacarbazine군에서 3%(1/34)로 신청품군이 높게 나타났으나, 오즈비 3.12(95%CI; 0.37-144.88)로 신청품과 대조군간의 유의한 차이가 없었음(p=0.433).
- 질병이익률(CBR) 지표는 신청품군에서 38%(31/81), dacarbazine군에서 21%(7/34)으로 신청품이 높게 나타났으나, 오즈비 2.39(95%CI; 0.87-7.26)로 신청품과 대조군 간의 유의한 차이가 없었음(p=0.083).

- 안전성 평가 결과, grade 3,4 부작용은 신청품군에서 79%, dacarbazine군에서 66%로 전체 인구와 비슷한 양상을 보임(81% vs 57%). 34%와 14%의 환자가 각각의 군에서 치료 관련 부작용인 것으로 여겨짐. 특별한 독성은 발견되지 않았으며 주요 부작용은 피로, 구토였으며 grade 3,4관련 부작용은 골수억제, 간 관련 부작용이 대부분을 차지함.

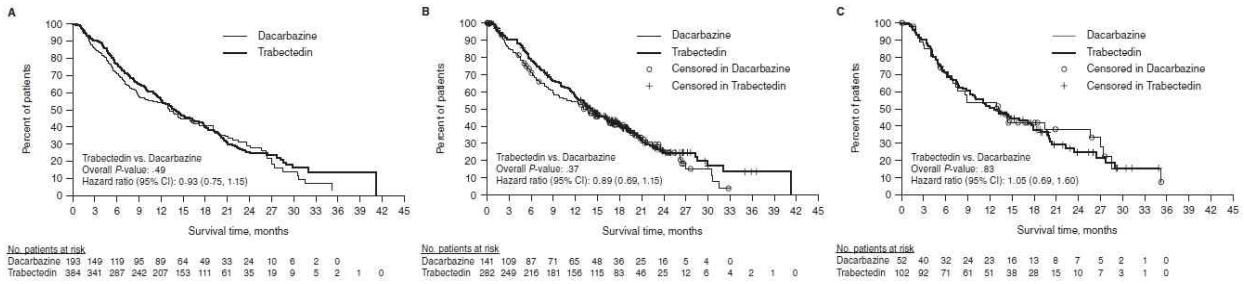
○ [histology-specific subgroup 분석][11] OS 중간분석 후, 등록한 59명 환자를 포함한 전체 577명 환자를 평활근육종(LMS, n=423), 지방육종(LPS, n=154) 환자로 분류하여 각 암 종별 신청품의 유효성과 안전성을 평가한 결과,

- 1차 평가변수인 median OS 지표에서 신청품군은 13.7개월, darcabazine군은 13.1개월로 나타났으며, 위험비(HR)는 0.93로 신청품군과 대조군간의 유의한 차이를 보이지 않았음(p=0.49).

---

10) 진행성 및 전이성 암을 가진 환자 중 완전관해(complete response), 부분관해(partial response), 안정병변(stable disease) 등의 치료 반응을 보인 비율

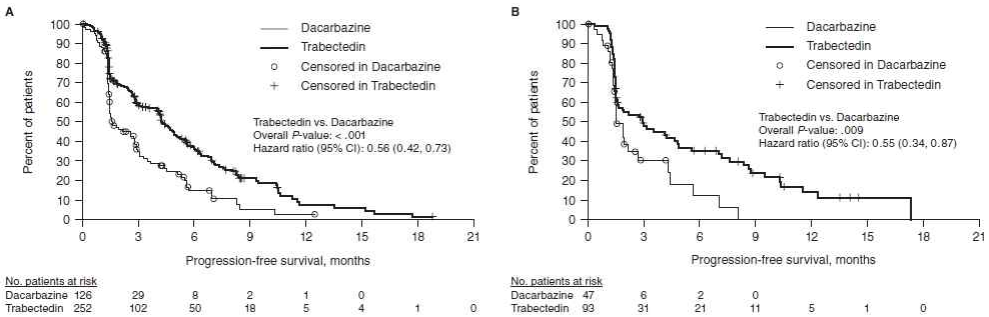
11) Patel S et al. Overall Survival and Histology-Specific Subgroup Analyses From a Phase 3, Randomized Controlled Study of Trabectedin or Dacarbazine in Patients With Advanced Liposarcoma or Leiomyosarcoma. Cancer. 2019; 125(15): 2610-2620



- LMS에서 신청품군은 14.1개월, darcabazine군은 13.6개월로 나타났으며, 위험비(HR)는 0.89로 신청품군과 대조군간의 유의한 차이를 보이지 않았음(p=0.37).
- LPS에서 신청품군은 13.1개월, darcabazine군은 12.6개월로 나타났으며, 위험비(HR)는 1.05로 신청품군과 대조군간의 유의한 차이를 보이지 않았음(p=0.83).

- 2차 평가변수는 PFS, 객관적 반응률, 질병이익률 지표로 설정하였음.

- median PFS는 LMS에서 신청품군은 4.3개월, dacarbazine군은 1.6개월로 위험비 0.56(95%CI; 0.42-0.73), LPS에서 신청품군은 3.0개월, dacarbazine군은 1.5개월로 위험비 0.55(95%CI; 0.34-0.87)로 모두 유의한 차이를 보였음.

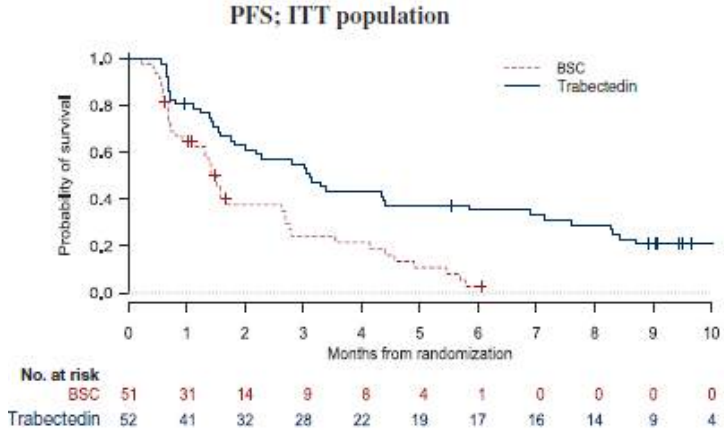


- 객관적 반응률은 LPS에서 신청품군은 9%(8/93), dacarbazine군은 6%(3/47), LMS에서 신청품군은 10%(26/252), dacarbazine군은 7%(9/126)로 신청품군이 높았으나 유의한 차이는 없었음.(각각 p=0.75, 0.353)
- 질병이익률 지표는 LPS에서 신청품군은 28%(26/93), dacarbazine군은 15%(7/47), LMS에서 신청품군은 37%(92/252), dacarbazine군은 20%(25/126)로 신청품군이 높았으며, LMS에서만 유의한 차이가 있었음. (각각 p=0.096, p<0.001)

- 안전성 평가결과, grade 3,4 부작용은 두 치료군에서 일관적으로 발생하였으며 심각한 부작용은 간의 alanine aminotransferase와 aspartate aminotransferase의 일시적 상승이었음. 치료관련 부작용으로 인한 사망은 주로 감염, 횡문근 융해증, 신부전등이 원인이었음.

○ **[BSC 대조군 3상, 성인]**[12] 18세 이상의 anthracycline 기반 화학요법을 치료받은 이력이 있는 전이성 재발 또는 진행성 연조직육종 환자(n=103)를 대상으로 신청품과 최적지지요법(BSC)을 1:1로 배정하고 신청품의 유효성과 안전성을 평가한 결과,

- 1차 평가변수인 median PFS 지표에서 신청품군은 3.1개월, BSC군은 1.5개월로 나타났으며, 위험비(HR)는 0.93(95% CI 0.24-0.64)로 신청품군과 대조군 대비 유의한 차이를 보였음(p<0.001).



- L-STS군[13]에서 신청품군과 대조군의 median PFS는 각각 5.1개월, 1.4개월로 유의한 차이를 보였으나(HR=0.29, 95% CI 0.15-0.55, P < 0.0001), non L-STS군에서는 각각 1.8개월, 1.5개월로 유의한 차이가 없었음(HR=0.60, 95% CI 0.29-1.26, P=0.16).

- 2차 평가변수는 OS, 객관적 반응률, 질병 조절률(DCR)[14] 지표로 설정하였음.

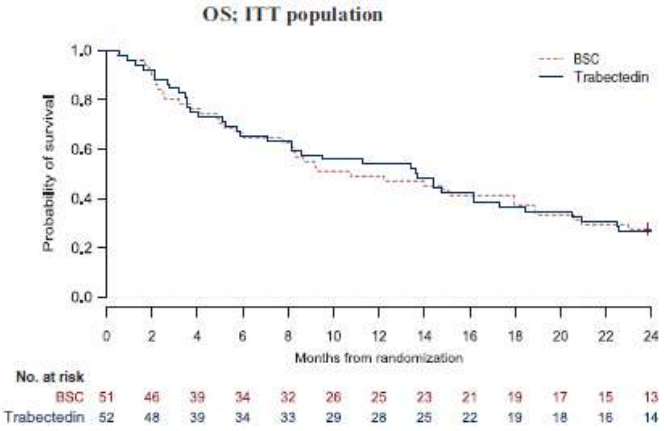
- median OS 지표에서 신청품군은 13.6개월, BSC군은 10.8개월로 신청품군이 높은 경향을 보였으나, 위험비 1.04(95% CI 0.67-1.61)로 두 군간의 유의한 차이는 없었으며(p=0.87), L-STS군, non L-STS군 모두 유의한 차이를 보이지 않았음(각각 p=0.38, p=0.22).

---

12) Cense A Le et al. A randomized phase III trial comparing trabectedin to best supportive care in patients with pre-treated soft tissue sarcoma: T-SAR, a French Sarcoma Group trial Ann Oncol. 2021; 32(8): 1034-1044

13) 지방육종과 평활근육종

14) 진행성 및 전이성 암을 가진 환자 중 완전관해(complete response), 부분관해(partial response), 안정병변(stable disease) 등의 치료반응을 보인 비율



- 객관적 반응률 지표에서 신청품군은 13.7%(7/52), BSC군은 반응이 관찰되지 않았으며, 두 군간 반응률의 유의한 차이를 보였음(p=0.013).
- 질병 조절률 지표에서 신청품군은 80.4%(34/52), BSC군은 61.2%(30/52)로 두 군간 반응률의 유의한 차이를 보였음(p=0.035).

– 안전성 평가 결과, 가장 흔히 보고된 grade 3,4 부작용은 호중구 감소증, 백혈구 감소증, transaminase 증가 등이 있었으며, 피로와 소화기증상이 신청품군에서 더 자주 나타났음.

(5) 학회 의견

○ 관련 학회[15)16)17)]에서는 신청품은 두 개의 대규모 3상 임상시험을 통해 유효성과 안전성이 입증되었으며, 신청품은 OS의 우월성을 증명하지 못하였지만, PFS는 유의하게 연장하는 결과들이 확인되었고, 이러한 연구들을 근거로 NCCN가이드라인에서 연조직육종에 신청품을 category 2A 로, 지방육종과 평활근육종은 category 1으로 높은 권고수준을 부여하였다는 의견임.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

○ 신청품은 “안트라사이클린 및 이포스파마이드 치료요법에 실패했거나, 이들 약제 투여가 부적합한, 진행된 연조직 육종”에 허가받은 약제로, 현재 동일 적응증에 pazopanib, gemcitabine+docetaxel 병용요법 등이 급여 중이므로 대체 가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

---

15) 대한암학회([redacted])

16) 대한항암요법연구회([redacted])

17) 대한종양내과학회([redacted])

(7) 급여기준 검토결과

○ 제158차 암질환심의위원회, 2023년 5월 3일

22.연조직육종(Soft Tissue Sarcoma)

[2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여대상	투여단계	투여요법
8	trabectedin	anthracycline계를 포함한 요법에 실패했거나, 이들 약제 투여가 부적합한, 진행성 지방육종(liposarcoma) 또는 평활근육종(leimyosarcoma)	2차 이상	P

(8) 제외국 등재 현황

○ 신청품은 A7국가 중 6개국(미국, 일본, 독일, 스위스, 이탈리아, 영국) 약가집에 수재되어 있음.

○ 제외국 평가결과

- NICE, SMC, PBAC: 권고, CADTH: 권고하지 않음