

## 약제 급여 평가 위원회 평가 결과

### Arsenic trioxide 10mg/10ml 앰플 (트리세녹스주, 비엘엔에이치)

**제형, 성분·함량 :**

- arsenic trioxide 10mg/10ml 앰플 (arsenic trioxide 1mg/mL)

**효능 효과 :**

성인 불응성 또는 재발성 급성전골수구성백혈병환자의 관해유도 및 공고요법

염색체검사[t(15;17)전좌] 및/또는 유전자검사[Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid-Receptor-alpha (PML/RAR-alpha)유전자]에 의해 급성전골수구성백혈병으로 진단된 환자에 사용할 것. 이전의 치료로서 retinoid와 화학요법을 포함해야 한다.

이 약에 의해 완전관해된 후 재발한 급성전골수구성백혈병에 대해서, 이 약의 유효성·안전성은 확립되어 있지 않다.

여타 급성골수성 백혈병(AML) 아형에 대한 반응률에 대해서는 조사된 바가 없다.

**약제 급여 평가 위원회 심의**

**2011년 제1차 약제급여평가위원회 : 2011년 1월 20일**

**2011년 제3차 약제급여평가위원회 : 2011년 2월 24일**

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

## 가. 평가 결과

### □ 급여의 적정성이 있음

- 신청품은 “성인 불응성 또는 재발성 급성전골수구성백혈병환자의 관해유도 및 공고요법<sup>1)</sup>”에 허가받은 약제로, tretinoin 근간요법과의 비교시 임상적 유용성 개선이 인정되고 질병의 위중도 및 필요성을 고려하여 경제성평가 결과를 수용기로 한 바 급여의 적정성이 있음.

## 나. 평가 내용

### ○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “성인 불응성 또는 재발성 급성전골수구성백혈병환자의 관해유도 및 공고요법에 허가받은 약제로, 대상질환은 희귀난치성질환<sup>2)</sup>에 해당하지 않으며 동일 적응증으로 허가된 약제는 없으나 현재 해당 적응증에 사용가능한 mitoxantrone, cytarabine, tretinoin, idarubicin 등이 등재되어 있으므로, 대체가능성을 고려시 진료 상 반드시 필요한 약제에 해당하지 않음.

### ○ 임상적 유용성

- 신청품은 재발한 APL[all-trans retinoic acid(ATRA)에 불응성 APL포함]에서 관해를 유도할 수 있고<sup>3)</sup> 재발된 환자에서 90%내외의 높은 완전관해율이 보고되고 있어 재발된 환자 치료의 근간으로 추천됨<sup>4)5)</sup>
- 이전에 ATRA-containing chemotherapy로 치료받은 재발한 APL 환자 20명에 대하여 ATO 단독 또는 ATO + ATRA(ATO 0.15 mg/kg/d 최대 56일투여)<sup>6)</sup> 를 무작위로 투여했을 때 CR rate은 두군에서 각각 80%였음<sup>7)</sup>.
- ATRA, anthracycline을 투여하고 재발한 APL환자(40명)를 대상으로 arsenic trioxide를 매일 투여하여 골수에서 백혈구 세포가 모두 제거될 때(최대 60 dose)까지 투여하고 CR이 달성된 환자에게 공고요법 등을 시행했을 때<sup>8)</sup> 85% 환자에서 CR이 달성되었고 18-month overall survival이 66%, relapse free survival이 56%였음.<sup>9)</sup>
- ATRA-based therapy 후 재발한 성인 APL 환자 12명 대상으로 arsenic trioxide를 매일 투여하여 CR 달성(최대 60일까지 투여하고 CR 달성환자는 maintenance therapy를 투여했을 때 CR은 12명 전원에서 달성되었으며 median follow-up 24개월(9-45 months) 후, 8명이 CR 지속됨<sup>10)</sup>
- 재발한 APL(after all -trans retinoic acid(ATRA) induced and chemotherapy maintained CR) 15명을 대상으로 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10 mg/d iv를 매일 투여했을 때 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 단독투여한 10명 중

9명 및 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+low-dose chemotherapeutic drugs or ATRA 투여한 5명에서 CR이 달성되었음.<sup>11)</sup>

- ATRA maintenance treatment 중 재발한 또는 ATRA 불응성 APL환자(n=7)에 대하여 매일 ATO 10 mg (0.13-0.17mg/kg, CR 달성까지)투여하고 CR 달성시 consolidation[cytosine arabinoside 1g/m<sup>2</sup> on days 1~4 (i.v. infusion), 3시간 후 mitoxantrone 6mg/m<sup>2</sup> days 1~4(i.v.bolus)]을 시행했을 때 CR은 86%(6/7)였고 CR 달성 후 median follow-up15개월에서 5명 생존하였음.<sup>12)</sup>
- ATRA 요법 후 재발했거나 재관해에 반응이 없는 재발 또는 불응성 APL 환자 34명에 대하여 ATO induction therapy[매일 0.15 mg/kg, 최대 60일], ATO consolidation therapy(CR 달성시 총25일까지) 투여했을 때 CR 91%, 2-year overall survival rate 56%, 2-year event-free survival rate 17%(median follow-up of 30 months)였음<sup>13)</sup>
- ATRA and chemotherapy 후 재발한 APL 10명에 대하여 arsenic trioxide 0.1 mg/kg per day를 투여했을 때 CR은 6/7이었고 (평가가능환자, cytogenetic or molecular CR), Kaplan-Meier survival probability at 1 year는 50% 였으며 3명이 1주기에 사망함.<sup>14)</sup>
- 재발한 APL 12명(이전에 ATRA + anthracycline, cytarabine 투여)에 대하여 ATO를 투여했을 때 CR은 11/12(5일째 1명 사망)이였음. <sup>15)</sup>
- 재발 또는 저항성 APL(이전에 ATRA + anthracycline 투여)14명에 대하여 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 일일 0.15mg/kg를 bone marrow remission까지 최대 60일 투여하고 CR 달성 환자는 추가로 동일 용량을 25일 투여했을 때 CR은 78%(11/14)였음.

### ○ 비용 효과성

- 동일한 효능효과로 허가된 기등재약제는 없으나 보험급여기준 및 교과서 등에서 급성전 골수구성 백혈병에 인정되고 있는 ATRA 및 항암화학요법을 대체약제로 선정함
- 신청품은 타약제와의 비교임상 문헌이 없으며 단순비교결과 신청품의 효과가 개선된 것으로 나타남<sup>16)</sup>. 현재 보험급여되는 항암화학요법 중 교과서·가이드라인에서 용법·용량이 확인 가능한 요법과 비용을 비교하면 신청품은 약 [redacted] 원<sup>17)</sup>이고 idarubicin+ATRA(tretinoin)요법은 약 [redacted] 원<sup>18)</sup>, (관해유도) ATRA + cytarabine + daunorubicin (공고) cytarabine + daunorubicin 의 경우 약 [redacted] 원<sup>19)</sup>으로 신청품이 고가에 해당함<sup>20)</sup>
- 재발한 APL 환자를 대상으로 신청품과 AIDA[ATRA + idarubicin]요법과 비교한 경제성평가([redacted])결과 ICER는 [redacted]이며 효과와 비용 산출에 불확실성이 존재하므로 민감도 분석 결과 ICER [redacted] ~ [redacted] 원로 제출되었고 생존곡선 특성을 감안한 ICER는 약 [redacted]<sup>21)</sup>에 해당하며 질병의 위중도 및 신청품의 임상적 필요성을 고려하여 경제성 평가

결과를 수용키로 함.

- 재발환자수, 대체요법에 따라 재정영향이 달라질 수 있음.

○ 재정 영향<sup>22)</sup>

- 건강보험 청구된 ■■■(급성 전골수구성 백혈병) 환자수는 ■■■명이며 재발비율을 고려해야 하며, 제약사 제출 예상사용량<sup>23)</sup>을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 됨.
- 대체효과 고려시 재정소요금액은 1차년도에 약 ■■■원, 3차년도에 약 ■■■원이 증가될 것으로 예상됨<sup>24)</sup>

○ 제 외국 등재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 일본, 미국, 프랑스, 이태리 등에 약가가 수재되어있음.

○ 기타

- 2007~2010년 한국희귀의약품센터를 통한 국내 사용 환자수는 ■■■명임

## Reference

- 1) 염색체검사[t(15;17)전좌] 및/또는 유전자검사[Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid-Receptor-alpha (PML/RAR-alpha)유전자]에 의해 급성전골수구성백혈병으로 진단된 환자에 사용할 것. 이전의 치료로서 retinoid와 화학요법을 포함해야 한다
- 2) 희귀난치성질환자 의료비 지원사업의 지원대상
- 3) Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
- 4) 혈액학(대한혈액학회 2006).
- 5) NCCN Practice Guidelines in Oncology - v2. 2011
- 6) 10 CR patients received one (n 1) or two (n 9) consolidation ATO cycles at 0.15 mg/kg/d, for 28 consecutive days,
- 7) Raffoux et al. Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol. 2003 Jun 15;21(12):2326-34.
- 8) CR이 지속되는 환자에게는 Maintenance Therapy가 허용됨( Consolidation 후 CR 유지 시 추가 4주기까지 투여 선택 가능)
- 9) Soignet SL et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol. 2001 Sep 15;19(18):3852-60.
- 10) Lazo et al, 2003 Use of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia: the M. D. Anderson experience. Cancer. 2003 May 1;97(9):2218-24.
- 11) Shen ZX et al. Use of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the treatment of acute promyelocytic

- leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. Blood. 1997 May 1;89(9):3354-60.
- 12) Leoni et al, Arsenic trioxide therapy for relapsed acute promyelocytic leukemia: a bridge to transplantation Haematologica. 2002 May;87(5):485-9.
  - 13) Shigeno et al Arsenic trioxide therapy in relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: updated outcomes of the phase II study and postremission therapies. Int J Hematol. 2005 Oct;82(3):224-9.  
 “Seven patients (20%) received chemotherapy during ATO therapy.”로 기재됨
  - 14) Westervelt et al, Sudden death among patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide Blood. 2001 Jul 15;98(2):266-71.
  - 15) Soignet et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide N Engl J Med 1998;339:1341-8.
  - 16) 호주 PBAC (March 2009), Results of Trials[Lazo et al. (2003), Soignet et al. (1998), Soignet et al. (2001)],
  - 17) 허가사항 최대투약기간 적용시(관해유도 요법 60일)이며 임상시험 투여기간(중간값) 적용시 변동할 수 있음
  - 18) ATRA는 허가 참조하여 허가 사항의 범위 (30~90)일의 중간값 60일 적용. idarubicin 관해유도요법은 4-5일의 중간값 4.5적용
  - 19) NCCN Practice Guidelines in Oncology - v2. 2011 참조. ATRA: 허가 참조하여 허가 사항의 범위 (30~90)일의 중간값 60일 적용
  - 20) 항암화학요법의 특성상 대체약제의 용법·용량의 구분이 어려우므로 가중평균가 산출이 곤란한 경우에 해당함
- ※ 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준 개정(2010.3)
- 3.3. 대체약제의 가중평균가 산출이 불가능한 경우  
 대체약제 가중평균가 산출이 어렵고, 대체약제 소요비용의 산술평균(또는 중앙값)도 부적절하다고 판단되는 경우  
 급여기준 등으로 해당 상병코드가 불분명하거나 환자군별 용법·용량 구분이 어려운 경우, 행위 관련 약제가 포함되어 비용 산출이 명확하지 않은 경우
- 21) ██████████
  - 22) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)
  - 23) ██████████
  - 24) 기등재약제 중 idarubicin+ATRA 요법의 투약비용 및 제약사 제출 예상환자수 및 예상점유율, 공고요법대상비율 등을 참조하여 기등재약제의 재정소요금액을 구하고 신청품의 절대재정금액과의 차이를 구함