

약제 요양급여의 적정성 평가결과

cytarabine 100mg, daunorubicin hydrochloride 47mg
(빅시오스리포좀주, 주한독)

제형, 성분·함량:

- 1병 중 cytarabine 100mg, daunorubicin hydrochloride 47mg

효능 · 효과:

- 1) 성인에서의 새로 진단받은 치료 관련 급성 골수성 백혈병(t-AML)의 치료
- 2) 성인에서의 새로 진단받은 골수이형성증 관련 변화를 동반하는 급성 골수성 백혈병(AML-MRC)의 치료

약제급여평가위원회 심의일

2024년 제8차 약제급여평가위원회: 2024년 8월 8일

- 암질환심의위원회 심의일: 2023년 11월 22일

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

가. 평가 결과

- 급여의 적정성이 있음
- 신청품은 “1) 성인에서의 새로 진단받은 치료 관련 급성 골수성 백혈병(t-AML)의 치료, 2) 성인에서의 새로 진단받은 골수이형성증 관련 변화를 동반하는 급성 골수성 백혈병(AML-MRC)의 치료”에 허가받은 항암제로, 대체약제 대비 전체 생존기간을 연장시켜 임상적 유용성 개선이 인정되며, [REDACTED] 경제성평가 결과 비용효과비가 수용 가능하므로 급여의 적정성이 있음.

나. 평가 내용

- 진료상 필수 여부
- 신청품은 “1) 성인에서의 새로 진단받은 치료 관련 급성 골수성 백혈병(t-AML)의 치료, 2) 성인에서의 새로 진단받은 골수이형성증 관련 변화를 동반하는 급성 골수성 백혈병(AML-MRC)의 치료”에 허가받은 약제로 현재 급성 골수성 백혈병에 사용 가능한 cytarabine + daunorubicin, cytarabine + idarubicin 요법 등이 급여되고 있으므로 대체 가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.
- 임상적 유용성
- (약제 특성)¹⁾ 신청품은 다우노루비신과 시타라빈이 1:5 몰 비로 혼합된 리포좀제형이며, 1:5 몰 비는 *in vitro* 및 *in vivo*에서 AML에서의 상승적 항종양 효과가 최대가 되는 것으로 나타남.
- 신청품의 리포좀은 정맥주입 후 연장된 혈장반감기를 보이며, 혈장 내에서 99% 이상의 다우노루비신과 시타라빈이 리포좀에 캡슐화되어 존재함. 상승작용을 하는 다우노루비신과 시타라빈 복합제인 신청품은 백혈병 세포에 보다 긴 시간 동안 다우노루비신과 시타라빈을 전달함.
- ✓ 동물실험에서의 데이터를 보면, 신청품의 리포좀은 백혈병 세포의 능동적 포식작용에 의해 특히 골수에서 그대로 포식되어, 골수에 고농도로 축적 및 지속됨. 백혈병마우스에서는 정상 골수세포보다 백혈병 세포가 리포좀을 더 많이 포식함. 포식된 신청품의 리포좀은 분해되어 다우노루비신과 시타라빈을 세포 내에 방출하고, 이로써 상승적 항종양 효과가 나타나게됨.
- 다우노루비신은 유사분열을 억제하며 세포독성이 있으며, DNA와 복합체 형성, 국소

이성화효소(topoisomerase) II 작용 억제, DNA 중합효소 작용 억제, 유전자 발현 조절에 영향, DNA를 손상시키지 않는 라디칼 생성에 기인함.

- 시타라빈은 세포주기단계 특이적 항종양제로, 세포분열의 S기에만 세포에 영향을 줌. 시타라빈은 세포 내에서 활성 대사체인 cytarabine-5'-triphosphate (ara-CTP)로 전환됨. 작용기전은 아직 명확히 알려져 있지 않으나, ara-CTP가 주로 DNA 합성을 억제하여 작용하는 것으로 보임. DNA와 RNA에의 결합 역시 시타라빈의 세포독성에 기여할 수 있음. 시타라빈은 배양한 증식성 포유동물 세포에서도 세포독성을 나타냄.
- 신청품은 교과서²⁾³⁾⁴⁾ 및 임상진료지침⁵⁾⁶⁾에 따르면 표준 항암화학요법에 적합한 “치료 관련 급성 골수성 백혈병(t-AML) 또는 골수이형성증 관련 변화를 동반하는 급성 골수성 백혈병(AML-MRC)” 환자 중 60세 이상에서 높은 수준으로 권고됨.
- NCCN 임상진료지침(ver3. 2024)⁷⁾에 따르면, 집중 유도화학요법에 적합한 성인에서의 치료 관련 급성 골수성 백혈병(t-AML) 또는 골수이형성증 관련 변화를 동반하는 급성 골수성 백혈병(AML-MRC) 환자 중 60세 이상에서 신청품이 category 1으로 우선 권고되며(preferred), 60세 미만에서 category 2A로 권고됨(other recommended).
- ESMO 임상진료지침(2020)⁸⁾에 따르면, 표준 항암화학요법에 적합한 치료 관련 급성 골수성 백혈병(t-AML) 또는 골수이형성증 관련 변화를 동반하는 급성 골수성 백혈병(AML-MRC) 환자 중 60세 이상에서 신청품이 [I, A] 수준으로 권고됨.
- [Study 301]⁹⁾¹⁰⁾ 치료받지 않은, 60세~75세 고위험 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukaemia, AML) 환자 309명을 대상으로 신청품과 cytarabine 및 daunorubicin 표준복합요법(7+3)을 비교한, 무작위배정, 다기관, 공개, 평행군, 우월성 입증 3상 시험으로,
- (대상 질환) 동 시험에 포함된 AML 하위유형은 치료 관련 급성 골수성 백혈병(t-AML), 급성 골수성 백혈병으로 전환되기 전 골수이형성증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)이나 만성 골수단핵구성 백혈병(chronic myelomonocytic leukemia, CMMoL) 이력이 있는 MDS AML 및 CMMoL AML, 골수이형성증의 특성인 핵형 변화가 있는 원발성(de novo) AML임(2008 WHO 분류 기준에 따름).
- (설계) 동 시험은 2단계로 구성되며, (1단계) 환자가 최대 2주기의 유도요법 및 2주기의 공고요법을 받는 치료기와, (2단계) 유도요법 또는 공고요법 최종 투여일로부터 30일 후에 시작되어 무작위배정 시점으로부터 최대 5년까지 지속되는 추적관찰기임.
 - ✓ 환자가 받는 유도요법 및 공고요법의 횟수는 완전관해(Complete Response, CR) 또는 회복이 불완전한 완전관해(Complete Response with incomplete recovery, CRi)에 따라 결정되며, CR 또는 CRi는 골수평가로 확인함.
- (대상 환자) 환자의 무작위배정은 1:1로 이루어졌으며, 153명의 환자가 신청품군에, 156명의 환자가 7+3치료군(대조군)에 무작위배정됨.
 - ✓ 무작위배정 된 환자의 연령의 중앙값은 68세(60-75세 범위)였으며, 남성이 61%였

고, 88%는 ECOG 성능상태(Performance Status, PS)가 0-1이었음.

- ✓ 베이스라인에서 20%는 t-AML, 54%는 혈액학적 이상 이후에 발생한 AML이었으며, 25%는 골수형성이상과 관련된 세포유전학적 이상이 동반된 원발성 AML이었음. 또한 34%는 MDS에 저메틸화 작용제로 치료받은 경험이 있었으며, 54%는 핵형의 이상이 있었음.
- (유효성) 1차 평가변수인 전체 생존기간 중앙값은 신청품군 9.33개월, 대조군 5.95개월로 개선을 보였으며(HR 0.70, 95% CI 0.55-0.91), 5년 생존율은 신청품군 18%(95% CI 12-25%), 대조군 8%(95% CI 4-13%)로 관찰됨.
- ✓ (CR+CRi) 전체 관해율은 신청품군 48% (73/153명), 대조군 33% (52/156명)로 보고됨(two-sided P=0.016).
- ✓ (HSCT) 조혈모세포 이식을 받은 비율은 신청품군 35% (53/153명), 대조군 25% (39/156명)이며, 조혈모세포 이식받은 환자에서 이식일로부터의 전체 생존기간 중앙값은 신청품군에서 아직 도달하지 않았고(95% CI 16.23-NE), 대조군은 10.25개월(6.21-16.69)로 분석됨(HR 0.51, 95% CI 0.28-0.90).
- (안전성) 신청품군에서 호중구와 혈소판 수 회복에 더 많은 치료 시간이 소요됨에도 불구하고, 근간 비혈액학적 이상반응 발생률은 유사하였음.
- ✓ 신청품 및 대조군에서 가장 빈번히 보고된 3~5등급 이상반응은 발열성 호중구감소증(68.0% vs. 70.9%), 폐렴(19.6% vs. 14.6%), 저산소증(13.1% vs. 15.2%)로 관찰됨.
- ✓ 가장 흔한 사망 원인은 백혈병 진행(신청품군 56% [70/124명], 대조군 53% [74/140명])이었으며, 임상시험 치료제 관련 사망은 신청품군 6명(5%), 대조군 7명(5%)으로 확인됨.
- (학회의견)11) 신청품의 적응증인 이차성(치료 관련) 급성 골수성 백혈병은 일차성 급성 골수성 백혈병 대비 예후가 나쁘고, 미충족된 임상적 요구가 명확하므로, 신청품이 고위험 급성 골수성 백혈병에서 표준 치료법(7+3 요법) 대비 치료적 우월성을 입증한 첫 번째 약제라는 점에 의의가 있으며, 신청품의 투여 일정은 의료진과 환자에게 상대적으로 용이할 수 있음.
- (작용기전) 기존 단일 약물을 리포좀화 한 제형과는 다르게, 신청품은 효과 개선을 위해 몰비에 대한 실험을 선행한 후 시너지 효과를 보이는 복수 약물의 몰비를 나노단위 리포좀 코포뮬레이션화한 것으로 알려져 있으며, 이는 두 활성성분 간 약동학적 차이를 극복하고, 대사 및 분해를 보호하며, 정상 조직 노출을 감소시켜 효과 유지를 연장시켰다는 것에 임상적 의미가 있음.

○ 비용 효과성

- (대체약제) 급성골수성백혈병에 공고되는 요법 중 임상진료지침, 임상연구논문 등에 제시되며, 약리기전이 동일한 cytarabine + daunorubicin, cytarabine + idarubicin 병용요법 등을 대체약제로 선정함.
- (소요비용) 1차 유도요법 기준 신청품의 1주기 소요(투약)비용은 (표시가) [REDACTED] 원, (실제가) [REDACTED] 원으로, 대체약제 가중 소요비용인 [REDACTED] 원 대비 고가임.
- (경제성평가) 신청품과 비교약제인 cytarabine + daunorubicin 병용요법과의 직접비교 임상시험 결과 전체 생존율 등에서 임상적 유용성이 개선되었으므로, 경제성평가 자료 제출 대상에 해당하며, ‘새로 진단받은 치료 관련 급성 골수성 백혈병 및 골수이형성증 관련 변화를 동반하는 급성 골수성 백혈병 60세 이상 성인 환자’ 대상 cytarabine + daunorubicin 요법 대비 신청품에 대한 경제성평가소위원회 심의결과를 반영한 경제성 평가 기본분석 ICER는 (표시가 기준) [REDACTED] 원/QALY, (실제가 기준) [REDACTED] 원/QALY 임.
- (위험분담제) 신청품은 “1) 성인에서의 새로 진단받은 치료 관련 급성 골수성 백혈병 (t-AML)의 치료, 2) 성인에서의 새로 진단받은 골수이형성증 관련 변화를 동반하는 급성 골수성 백혈병(AML-MRC)의 치료”에 허가받은 항암제로, 치료적 위치가 동등한 제품 또는 치료법이 없으며 생존을 위협할 정도의 심각한 질환에 사용되므로, [REDACTED] 은 적절함.

○ 재정 영향

- 제약사 제출 예상 사용량¹²⁾을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액¹³⁾은 표시가 기준 1차년도 약 [REDACTED]억원, 3차년도 약 [REDACTED]억원, 실제가 기준 약 [REDACTED]억원, 3차년도 약 [REDACTED]억원이 되고, cytarabine + daunorubicin 병용요법 등의 대체로 재정소요금액은 실제가 기준 1차년도 약 [REDACTED]억원, 3차년도 약 [REDACTED]억원 증가될 것으로 예상됨¹⁴⁾.

※ 신청품의 대상 환자수, 투여량, 투여기간, 시장점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8 국가 중 6개국 약가집(미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 일본)에 수재되어 있음.

References

- 1) 식품의약품안전처 빅시오스리포줄주 혀가사항. 사용상의주의사항. 11. 전문가를 위한 다음의 정보
3) 약리작용·독성시험 정보 3-1) 약리작용 및 약동학적 정보
- 2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer. 12e. 2022. Chapter 70: Management of Acute Leukemias
- 3) Harrison's Principles of Internal Medicine. 21e. 2022. Chapter 104: Acute Myeloid Leukemia
- 4) Williams Hematology, 10e. 2021. Chapter 87: Acute Myelogenous Leukemia
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia (ver3. 2024)
- 6) M Heuser, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Jun;31(6):697-712.
- 7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia (ver3. 2024)
- 8) M Heuser, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Jun;31(6):697-712.
- 9) Lancet JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2018 Sep 10;36(26):2684-2692.
- 10) Lancet JE, et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021 Jul;8(7):e481-e491.
- 11) 대한혈액학회()
- 12) 제약사 제출 예상 사용량(1차년도: █ 병, 2차년도: █ 병, 3차년도: █ 병)
- 13) 절대재정 소요금액 = 제약사 제시 연도별 예상 사용량 × 신청약가
- 14) 직전년도의 대체약제간 청구비중이 신청품 등재 전후의 청구비중과 동일하다고 가정함.

재정증감액 = (신청약가 - 대체약제 가중평균가로 환산된 금액) × 제약사 제출 예상 사용량