

벤클렉스타정10,50,100밀리그램(베네토클락스)(한국애브비(주))

가. 약제 정보

구 분	내 용												
심의 대상 구분	결정신청												
주성분 함량	Venetoclax 10mg, 50mg, 100mg												
제형 및 성상	10밀리그램: 연한 노란색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정 50밀리그램: 베이지의 양면이 볼록한 장방형 필름코팅정 100밀리그램: 연한 노란색의 양면이 볼록한 장방형 필름코팅정												
효능·효과	화학면역요법 및 B세포 수용체 경로 저해제에 재발 또는 불응인 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독 요법												
용법·용량	이 약은 1일 1회 동일한 시간에 식사 및 물과 함께 복용하도록 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 삼키기 전에 씹거나, 으깨거나, 조각 내서는 안 된다. 종양용해증후군(tumor lysis syndrome, TLS)의 위험을 낮추기 위해 이 약 투여 시작 전 TLS 위험 정도를 평가하고 예방적으로 수분 섭취 및 항고요산혈증제제를 투여한다. 용량 증량 일정 (Dose Ramp-Up Schedule) 이 약은 1일 1회 20mg씩 7일간 투여로 시작하여 표1.에 제시된 이 약의 용량에 따라 1일 용량 400mg이 될 때까지 5주 동안 매주 용량 증량 일정에 따라 투여해야 한다. 이 5주간의 용량 증량 일정은 종양 부담(tumor burden)을 서서히 줄이고(debulk) TLS의 위험을 낮추기 위해 설계되었다. 표 1. 용량 증량 기간 동안의 용량 일정 (Dosing schedule for ramp-up phase) <table><tr><th>주</th><th>이 약의 1일 용량</th></tr><tr><td>1</td><td>20mg</td></tr><tr><td>2</td><td>50mg</td></tr><tr><td>3</td><td>100mg</td></tr><tr><td>4</td><td>200mg</td></tr><tr><td>5</td><td>400mg</td></tr></table> 이 약의 권장 유지 용량은 5주간의 용량 증량 일정을 완료한 후 1일 1회 400mg이다. 이 약은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 관찰될 때까지 1일 1회 경구 투여해야 한다.	주	이 약의 1일 용량	1	20mg	2	50mg	3	100mg	4	200mg	5	400mg
주	이 약의 1일 용량												
1	20mg												
2	50mg												
3	100mg												
4	200mg												
5	400mg												
의약품 분류	421, 항악성종양제												
품목허가일	2019년 5월 29일												

(1) 대상 질환의 특성

○ 만성 림프구성 백혈병(Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL)¹⁾

- 혈액, 골수, 림프절, 비장에 B림프구가 종양화되어 분화, 축적되는 질환으로 림프절 부종, 통증, 빈혈, 감염 등의 증상을 나타냄²⁾.
- 진단 직후 조기 치료를 시행하여도 생존기간 연장을 나타내지 않아, 증상이 나타나거나 질환이 진행되었을 때 치료를 시작함.
- 국내 CLL 환자수 빠르게 증가하는 추세이나 유병률 자체는 낮으며(2014년 ■■■명, 2018년 ■■■명)³⁾, 진단된 모든 환자가 치료중인 것은 아님.
- 치료를 필요로 하는 고위험도 환자들은 Rai III, IV, Binet C로 분류할 수 있으며, 이러한 환자들의 기대여명은 6.5년 이하임⁴⁾.
- 완치 개념이 없이 재발을 반복하는 질환으로 평생 치료가 필요하며, ibrutinib 실패 환자의 경우 타 재발 환자에 비해 예후가 좋지 않음⁵⁾.

○ 만성 림프구성 백혈병의 치료⁶⁾⁷⁾

- 환자의 연령, 기능상태, 유전자 변이 여부 등을 고려하여 치료법을 선택함. CLL 환자는 주로 고령으로, 골수억제, 면역기능억제 등 전통적인 항암화학치료에 부작용이 나타날 위험이 높음.
- 가이드라인 및 국내 급여기준에 따라, 화학면역요법 중 FCR(fludarabine + cyclophosphamide + rituximab)이 표준적인 1차 치료이며, 전신상태가 좋지 않은 환자들의 경우 chlorambucil 또는 reduced FCR을, 급여기준을 충족하는 환자는⁸⁾ obinutuzumab + chlorambucil을 사용함.
- 재발, 또는 불응한 경우 2차치료 또는 재치료가 필요함.
 - 반응률과 반응기간은 일반적으로 일차치료때보다 좋지 않으나, 첫 번째 항암면역요법 24~36개월 이후 재발한 경우 초치료를 반복할 수 있음.

1) Williams Hematology, 9e, 2016, Ch92. Chronic Lymphocytic Leukemia

2) Current Medical Diagnosis & Treatment 2019, Ch13. Blood disorders

3) 보건의료빅데이터개방시스템, 상병세분류 연도별 환자수,

4) Eichhorst et al (on behalf of the ESMO Guidelines Committee), Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v78-v84, 2015

5) 대한혈액학회(), 대한항암요법연구회()

6) Eichhorst et al(on behalf of the ESMO Guidelines Committee), Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v78-v84. 2015

7) 대한혈액학회(), 대한항암요법연구회()

8) 70세 이상 또는 Cumulative Illness Rating Scale(CIRS)>6 또는 Creatinin Clearance(CrCr) 30~69 ml/min

- 초치료에 불응하거나 반응기간이 짧거나 del17p, ZAP70 등 불량 예후인 자를 가진 경우 초치료에 사용되었던 약제는 반드시 바뀌어야 함.
- 화학면역요법 이후 BTK 저해제인 ibrutinib을 사용하며, ibrutinib 실패 환자는 해당 환자에 권고되는 약제중 국내 허가된 약제가 없어 palliative therapy 개념의 치료제를 투여하고 있음.

(2) 약제 특성

- 신청품은 “화학면역요법 및 B세포 수용체 경로 저해제에 재발 또는 불응인 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독요법”에 허가받은 경구 항암제로, BCL-2를 억제하는 새로운 기전의 저분자 표적치료제임.
- BCL-2는 세포자멸사를 억제하는 단백질로 CLL 환자에게 과다발현되어 있음⁹⁾. 신청품은 BCL-2에 특이적으로 결합하는 표적치료제로, 세포자멸 회복을 억제하여 암세포를 사멸시킴.
 - BCL-2는 P53단백질과는 독립적으로 세포 자멸을 회복하므로, 화학면역요법의 효과를 낮추는 인자인 del(17p), TP53mutation과 무관하게 신청품은 효과를 나타냄.

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 교과서에서 신청품은 새로운 계열의 치료제로, 재발성/불응성 CLL환자에서 높은 반응률과 내약성을 보인 약제로 소개하고 있으며¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾, 가이드라인에서 신청품 단독요법을 재발성/불응성 CLL환자에게 연령, 동반질환 등에 관계 없이 추천하는 요법 중 하나로¹⁴⁾, BCR저해제에 실패한 경우 신청품을 고려할 것을 권고함¹⁵⁾.

9) Hematology: Basic Principles and Practice, 7e, 2018

10) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10e, 2015, UPDATE FEB 2016, JUL 2016

11) Hematology: Basic Principles and Practice, 7e, 2018

12) Williams Hematology, 9e, 2016

13) Abeloff's Clinical Oncology, 6e, 2020

14) 17p결손 또는 TP53변이가 있는 경우 preferred regimen으로, 17p 결손 또는 TP53 변이가 없는 경우 other recommended regimen으로 권고(category 2A), NCCN Guidelines Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Ver. 5. 2019,

15) 재발성/불응성 CLL에서 BCR 저해제에 실패한 경우 신청품을 고려할 수 있으며(IIIB), 17p결손 또는 TP53변이가 있고 BCR 저해제가 부적절한 환자는 BCL-2 저해제를 front line으로 고려할 수 있음. ESMO Guidelines Committee, eUpdate - Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations, 27 June 2017

(4) 임상 연구 논문

- 신청품 단독요법의 안전성과 유효성 평가를 목적으로 하는 임상시험 문헌 1건을 검토함.
- B세포 수용체(B-Cell Receptor, BCR) 저해제(ibrutinib 또는 idelalisib)에 재발 또는 불응한 ECOG 2 이하의 CLL 환자를 대상으로 신청품의¹⁶⁾ 안전성과 유효성을 관찰한 단일국가(미국), 다기관, 공개, 비무작위배정, 단일약제, 2상 임상시험에서, 사전 계획에 따라 ibrutinib에 실패한 환자(n=91)를 대상으로 분석한 결과¹⁷⁾,
 - 1차평가지표인 전반적 반응률(Overall Response Rate, ORR)은 65%(95% CI 53-74, n=59/91)였음(CR 9%, nPR 3%, PR 52%, SD 24%, PD 5%, NA 9%)¹⁸⁾.
 - 무진행 생존기간 중앙값(median Progression Free Survival, mPFS)은 24.7개월(95%CI 19.6-NR)로, 12개월 무진행생존률은 75%(95%CI 64-83)였음.
 - 전체 생존기간(Overall Survival, OS)은 중앙값에 도달하지 못하였으며(95%CI 27.8-NR(Not Reached)), 12개월 전체생존률은 91%(95%CI 83-95)였음.
 - 57명의 환자에서 말초 혈액 MDR(Minimum Residual Disease) 측정 결과 42%의(24/57) 환자가 음성으로 나타났으며, 말초혈액에서 MDR 음성으로 나타난 13명의 골수 MDR 측정 결과 5명이 음성으로 나타남.
 - 동일 시험에서 다른 계열의 BCR 저해제인 idelalisib(국내 허가 취하) 치료에 재발, 불응한 CLL환자(n=36)를 대상으로 분석한 결과, 1차평가지표인 ORR은 67%(n=24/69), 무진행 생존기간 중앙값은 도달하지 못하였으며, 12개월 무진행 생존률은 79%(95%CI 62-90), 12개월 전체 생존률은 94%(95%CI 78-99)였음¹⁹⁾.

16) 목표용량 400mg/day

main cohort(n=43), 1주차에는 20mg/day를 시작으로 일주일마다 50mg/day, 100mg/day, 200mg/day, 400mg/day로 증량함.

expansion cohort(n=41), 질병이 빠르게 진행되는 증후가 있고 중양부담이 큰 환자의 경우 3주차까지 400mg/day으로 증량하는 것을 허용하였으며, 투약 12주 이후 반응이 없는 환자는 600mg/day로 증량 허용함. 600mg/day 투약자는 총 2명이었으며, 2명 모두 증량 후 질병 개선 나타나지 않았음.

17) Jones et al, Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial, Lancet Oncol 2018; 19: 65-75

18) CR: Complete Remission, nPR: nodular Partial Remission, PR: Partial Remission, SD: Stable Disease, PD: Progressive disease, NA: Not available(discontinued before response assessment)

19) Coutre et al, Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy, Blood. 2018;131(15):1704-1711

(5) 학회의견

- 관련 학회에 따르면²⁰⁾ 신청품은 화학면역요법 및 B세포 수용체 경로 저해제에 실패한 환자에서 임상시험을 통해 우수한 반응률과 생존성과를 확인하고 허가된 유일한 약제로 충분한 임상적 유용성을 보였다는 의견임. 신청품은 두 종류의 치료에 모두 실패한 환자에 허가된 유일한 약제로 조속한 급여가 이루어져야 할 것이라는 의견임.
- 국내에서는 출시 약제의 한정 등으로 인하여 ibrutinib에 실패한 환자의 경우 제외국 가이드라인에서 추천하지 않는 palliative therapy 개념의 치료제를 투여하고 있음. Ibrutinib 실패 환자는 타 재발환자에 비해 예후가 좋지 않아 가능한 빨리 다른 약제로 치료해야 하는 환자군임.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 신청품은 “화학면역요법 및 B세포 수용체 경로 저해제에 재발 또는 불응인 만성 림프구성 백혈병 환자에서 단독요법”에 허가 받은 약제로, 만성 림프구성 백혈병에 cyclophosphamide 등이 급여되고 있는 점 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토결과

- 제 128차 암질환심의위원회(일자: 2019년 10월 16일)

36. 만성림프구성백혈병

[2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암화학요법	투여대상	투여단계
11	venetoclax	화학요법 및 B세포 수용체 경로 저해제에 재발 또는 불응인 만성 림프구성 백혈병	3차 이상

20) 대한혈액학회(), 대한항암요법연구회()

(8) 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A7 국가 중 6개국(미국, 영국, 프랑스, 독일, 이탈리아, 스위스)의 약가집에 수재되어 있음.
- 제외국 평가결과
 - 신청품은 PBAC, SMC, NICE에서 급여를 권고하고 있으며, CADTH에서는 약가 인하시 급여를 권고함.