

빅시오스리포좀주(주)한독

가. 약제 정보

구 분	내 용								
심의대상구분	결정신청								
주성분 함량	1병 중 cytarabine 100mg, daunorubicin hydrochloride 47mg								
제형 및 성상	보라색의 리포좀화한 동결건조 덩어리 또는 가루가 무색투명한 바이알에 든 주사제								
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								
용법·용량	이 약은 정맥으로만 투여한다.								
	이 약은 주입펌프를 이용하여 중심 정맥용 카테터(central venous catheter) 또는 말초삽입형 중심정맥 카테터(peripherally inserted central catheter)를 통해 90분간 정맥주입 한다. 혈관외유출로 인한 조직 괴사가 일어나지 않도록 각별히 주의한다.								
	이 약 치료는 화학요법 의약품 사용 경험이 있는 의사의 감독 하에 개시하고 모니터링해야 한다. 환자는 메스꺼움과 구토에 대해 전 처치를 받을 수 있다. 이 약을 개시하기 전에 항고요산혈증 약물(예. 알로푸리놀)를 고려해야 한다.								
	조제 방법 [필요량(mL)=다우노루비신 용량(mg/m ²) x 환자의 체표면적(m ²)/2.2 (mg/mL)]								
	재구성 용액의 다우노루비신 농도는 44mg/20mL (2.2mg/mL), 시타라빈 농도는 100mg/20mL (5mg/mL)이다.								
	투여 방법 표1: 투여일정								
	<table><tr><th>요법</th><th>투여일정</th></tr><tr><td>1차 유도</td><td>다우노루비신 44mg/m²과 시타라빈 100mg/m²을 제1,3,5일에 투여</td></tr><tr><td>2차 유도*</td><td>다우노루비신 44mg/m²과 시타라빈 100mg/m²을 제1,3일에 투여</td></tr><tr><td>공고**</td><td>다우노루비신 29mg/m²과 시타라빈 65mg/m²을 제1,3일에 투여</td></tr></table>	요법	투여일정	1차 유도	다우노루비신 44mg/m ² 과 시타라빈 100mg/m ² 을 제1,3,5일에 투여	2차 유도*	다우노루비신 44mg/m ² 과 시타라빈 100mg/m ² 을 제1,3일에 투여	공고**	다우노루비신 29mg/m ² 과 시타라빈 65mg/m ² 을 제1,3일에 투여
	요법	투여일정							
	1차 유도	다우노루비신 44mg/m ² 과 시타라빈 100mg/m ² 을 제1,3,5일에 투여							
	2차 유도*	다우노루비신 44mg/m ² 과 시타라빈 100mg/m ² 을 제1,3일에 투여							
공고**	다우노루비신 29mg/m ² 과 시타라빈 65mg/m ² 을 제1,3일에 투여								
* 실시 필요성이 결정된 경우에 한함.									
** 실시 필요성이 결정된 경우에 한하여 최대 2차까지 가능함.									
	관해유도요법 투여일정에 관한 권고								
	이 약 다우노루비신 44mg/m ² 및 시타라빈 100mg/m ² 을 90분간 정맥								

	<p>투여 시 권장하는 투여일정:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1차 유도요법 제 1, 3, 5일에 투여 • 필요 시, 2차 유도요법 제 1, 3일에 투여 <p>1차 유도요법으로 관해에 도달하지 않은 경우, 질병이 진행되지 않거나 허용할 수 없는 독성이 나타나지 않는 환자에게는 1차 유도요법 종료 후 2-5주 시점에 2차 유도요법을 실시할 수 있다. 1차 유도요법 후 골수를 평가하여 2차 유도요법 실시 필요성을 결정한다. 환자가 이익을 얻는 한, 또는 질병이 진행될 때까지, 최대 2차까지의 유도요법 치료를 지속하여야 한다.</p> <p>공고요법 투여일정에 관한 권고</p> <p>표1의 투여일정에서 최초 공고요법은 최종 유도요법 개시 후 5-8주 시점에 투여하여야 한다.</p> <p>공고요법은 절대호중구수(absolute neutrophil count, ANC)> 500/μL 및 혈소판수> 50,000/μL로 회복되어 관해를 달성하고 허용할 수 없는 독성이 나타나지 않은 환자에서 권장된다. 2차 공고요법은 질병이 진행되지 않고 허용할 수 없는 독성이 나타나지 않은 환자에게 1차 공고요법 개시 후 5-8주 시점에 투여할 수 있다. 환자가 이익을 얻는 한, 또는 질병이 진행될 때까지, 최대 2차까지 공고요법 치료를 지속하여야 한다.</p>
의약품 분류	(421) 항악성종양제 : 전문의약품
품목허가일	2022년 11월 30일

(1) 대상 질환의 특성¹⁾

- **(정의 및 종류)** 백혈병은 혈액 또는 골수 속에 종양세포(백혈병 세포)가 출현하는 질병으로 임상소견과 검사소견 그리고 경과에 따라 급성백혈병과 만성백혈병으로 구분함. 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukaemia, AML)은 광학현미경상의 형태학적 소견과 면역 표현형, 임상적 특성, 세포유전학과 분자적 이상들에 근거한 국제보건기구(WHO) 분류를 사용함.
- **(2016 WHO 분류)** ① 치료 관련 급성 골수성 백혈병(t-AML)은 악성 종양 발생 이력이 있거나, AML과 무관한 세포독성약물 또는 방사선 치료 경험 이 있는 환자에서 발생한 AML을 포함하며, ② 골수이형성증 관련 급성 골수성 백혈병(AML-MRC)은 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)의 병력 또는 MDS 관련 세포유전학적 이상 또는 2가지 이상의 계열에서 50% 이상의 형성이상(dysplasia)이 관찰되는 형태학적 다계열 형성이상(multilineage dysplasia)이 있는 환자를 포함함.
- **(증상)** 급성 백혈병의 증상은 대부분 말초혈액의 빈혈, 백혈구 수 증가 또는 감소와 혈소판 수의 감소로 기인함. 초기 증상으로 빈혈로 인한 피로, 쇠약감, 안면창백이 있고 혈소판 감소로 인해 멍이 들고, 코피가 나거나, 잇몸에 출혈이 있을 수 있으며, 또한 면역기능의 저하로 인한 감염으로 발열 등의 증상이 나타나며 식욕부진과 체중감소가 나타남. 병이 진행되면서 백혈병세포의 침윤으로 잇몸비대증, 간종대, 비장종대, 림프절 종대 등이 나타날 수 있으며, 월경이상 및 뇌출혈이 생길 수 있음.
- **(치료)** 항암요법은 항암제 2~3가지 약물들을 함께 사용하여 시도하게 되며, 급성 골수성 백혈병은 관해유도와 관해 후 치료로 구분됨. 관해유도요법은 혈액과 골수 내에 존재하는 백혈병 세포를 없애는 것을 목적으로 하며, 완전관해에 이른 급성 백혈병 환자에게는 재발을 방지하고 완치를 위해 관해 후 치료를 시행해야 함. 조혈모세포이식은 완치를 기대할 수 있는 치료법임.

1) 국가암정보센터(<https://www.cancer.go.kr>) > 내가 알고 싶은 암 > 암의 종류 > 전체암 보기 > 급성 골수성백혈병

- (재발 및 전이) 동종조혈모세포이식에서는 10% 전후, 자가조혈모세포이식에서는 30~40%에서 재발됨. 동종조혈모세포이식 후 100일 이내에 조기 재발한 경우에는 항암화학요법이 거의 효과가 없음. 100일 이후에 재발한 경우에는 항암화학요법으로 효과를 볼 수는 있으나 장기 생존을 얻기는 어려움.

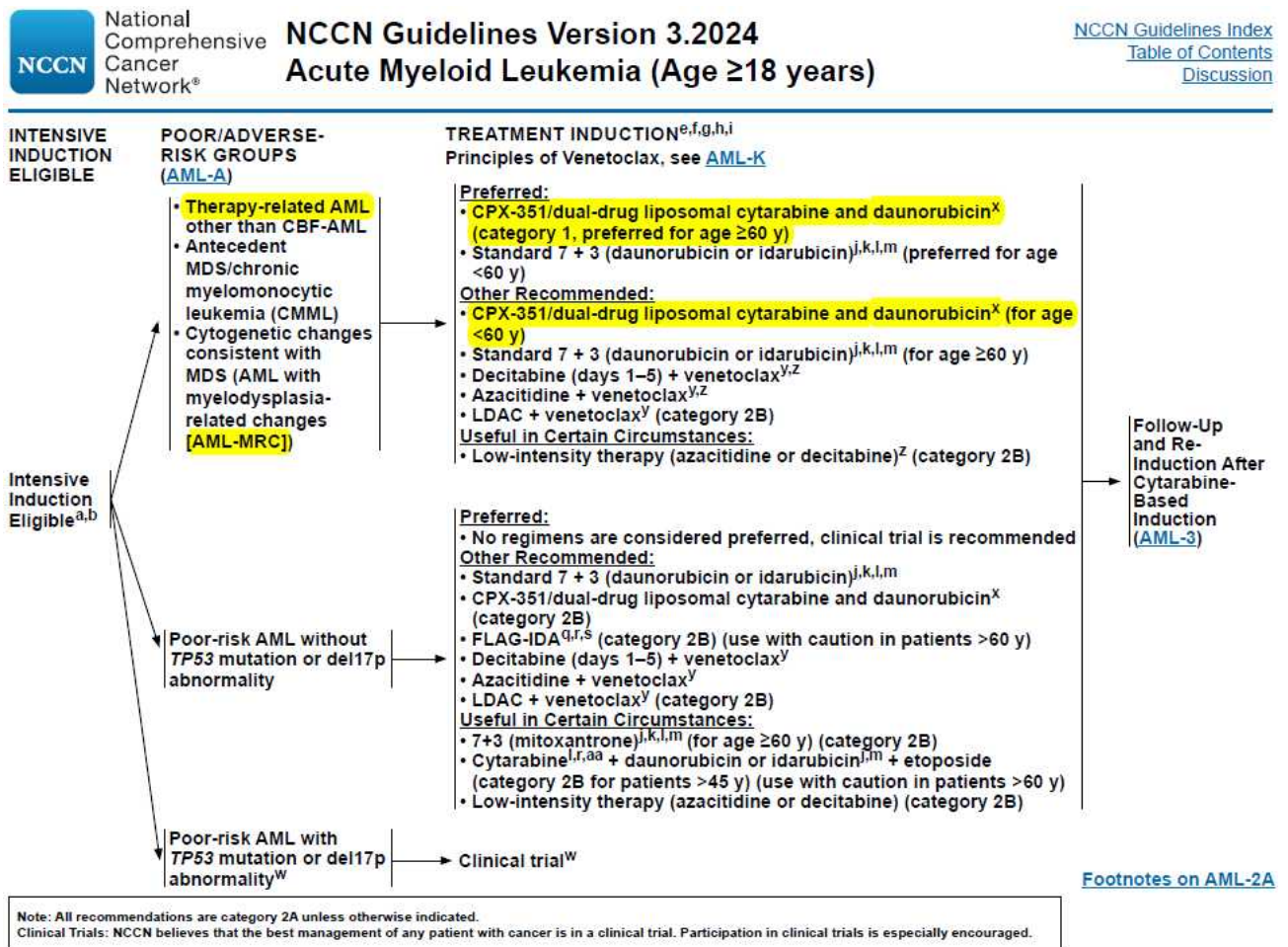
(2) 약제 특성2)

- 신청품은 다우노루비신과 시타라빈이 1:5 몰 비로 혼합된 리포솜제형이며, 1:5 몰 비는 in vitro 및 in vivo에서 AML에서의 상승적 항종양 효과가 최대가 되는 것으로 나타남.
- 신청품의 리포솜은 정맥주입 후 연장된 혈장반감기를 보이며, 혈장 내에서 99% 이상의 다우노루비신과 시타라빈이 리포솜에 캡슐화되어 존재함. 상승작용을 하는 다우노루비신과 시타라빈 복합제인 신청품은 백혈병 세포에 보다 긴 시간 동안 다우노루비신과 시타라빈을 전달함.
 - 동물실험에서의 데이터를 보면, 신청품의 리포솜은 백혈병 세포의 능동적 포식작용에 의해 특히 골수에서 그대로 포식되어, 골수에 고농도로 축적 및 지속됨. 백혈병마우스에서는 정상 골수세포보다 백혈병 세포가 리포솜을 더 많이 포식함. 포식된 신청품의 리포솜은 분해되어 다우노루비신과 시타라빈을 세포 내에 방출하고, 이로써 상승적 항종양 효과가 나타나게 됨.
- 다우노루비신은 유사분열을 억제하며 세포독성이 있으며, DNA와 복합체 형성, 국소이성화효소(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.

2) 식품의약품안전처 빅시오스리포솜주 허가사항, 사용상의주의사항, 11. 전문가를 위한 다음의 정보 3) 약리작용·독성시험 정보 3-1) 약리 작용 및 약동학적 정보

(3) 교과서 및 임상진료지침

- 신청품은 교과서³⁾⁴⁾⁵⁾ 및 임상진료지침⁶⁾⁷⁾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)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).



3) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer. 12e. 2022. Chapter 70: Management of Acute Leukemias

4) Harrison's Principles of Internal Medicine. 21e. 2022. Chapter 104: Acute Myeloid Leukemia

5) Williams Hematology, 10e. 2021. Chapter 87: Acute Myelogenous Leukemia

6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia (ver3. 2024)

7) 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.

- ESMO 임상진료지침(2020)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 [1, A] 수준으로 권고됨.

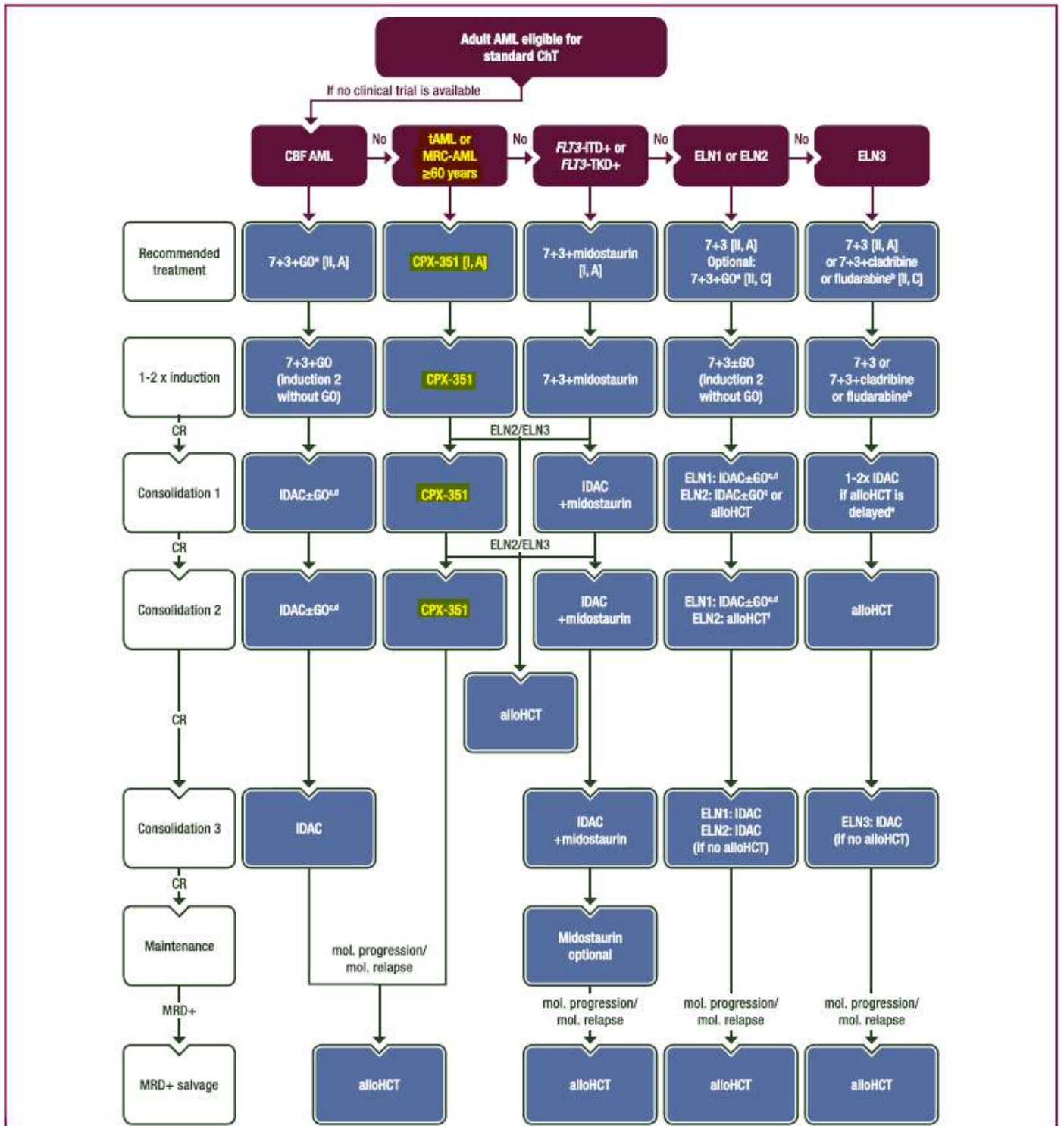


Figure 1. Treatment algorithm for first-line treatment in newly diagnosed AML patients eligible for standard induction and consolidation treatment. 7+3, 7 days of standard-dose cytarabine and 3 days of daunorubicin; 7+3+GO, 7 days of standard-dose cytarabine, 3 days of daunorubicin and 1–3 days of gemtuzumab ozogamicin; alloHCT, allogeneic haematopoietic cell transplantation; AML, acute myeloid leukaemia; autoHCT, autologous haematopoietic cell transplantation; CBF, core binding factor; ChT, chemotherapy; CPX-351, liposomal daunorubicin and cytarabine; CR, complete remission; ELN1, 2, 3, European LeukaemiaNet favourable, intermediate and adverse risk, respectively; GO, gemtuzumab ozogamicin; IDAC, intermediate-dose cytarabine; ITD, internal tandem duplication; MACE, amsacrine, cytarabine, etoposide; MIDAC, mitoxantrone, intermediate dose cytarabine; mol., molecular; MRC-AML, acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related cytogenetic changes; MRD+, measurable residual disease-positive; tAML, therapy-related acute myeloid leukaemia; TKD, tyrosine kinase domain.

(4) 임상연구논문

□ 신청품의 임상연구논문으로 신청품을 투여한 임상문헌 2편을 검토함.

○ [Study 301]⁸⁾⁹⁾ 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 골수 평가로 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%였고, 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 치료 받은 경험이 있었으며, 54%는 핵형의 이상이 있었음.

8) 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.

9) 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.

- (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.

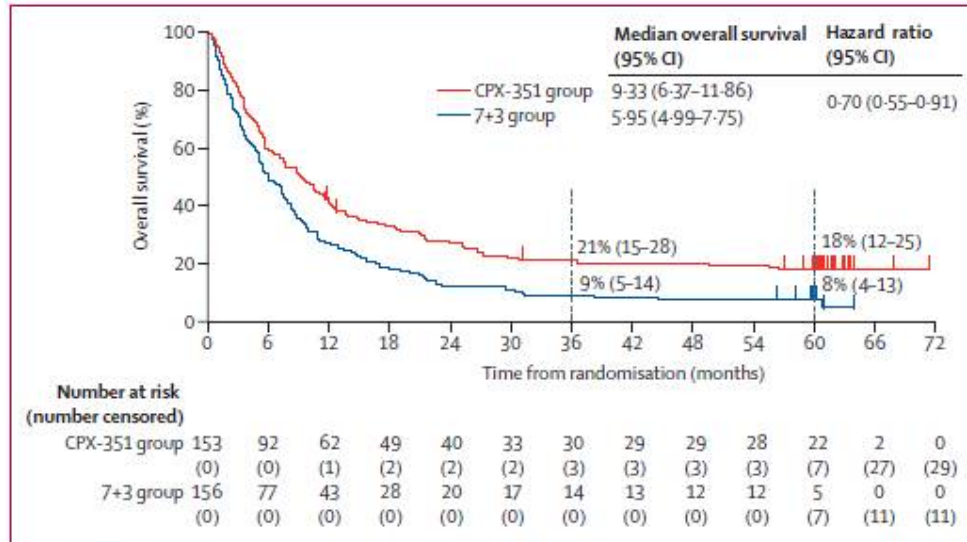


Figure 2: Overall survival

3-year and 5-year Kaplan-Meier-estimated survival rates are shown with 95% CI. 7+3=cytarabine and daunorubicin.

- (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).

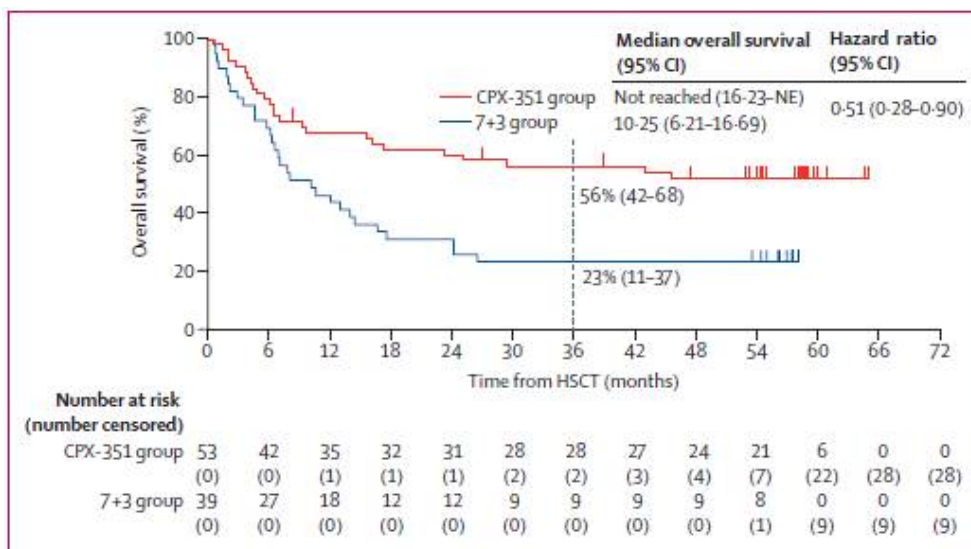


Figure 4: Overall survival from date of HSCT

3-year Kaplan-Meier-estimated survival rates are shown with 95% CI. 5-year estimates were not available as the follow-up time from the date of HSCT is less than 5 years. 7+3=cytarabine and daunorubicin.

HSCT=haematopoietic stem-cell transplantation. NE=not estimable.

- (안전성) 신청품군에서 호중구와 혈소판 수 회복에 더 많은 치료 시간이 소요됨에도 불구하고, 군간 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.

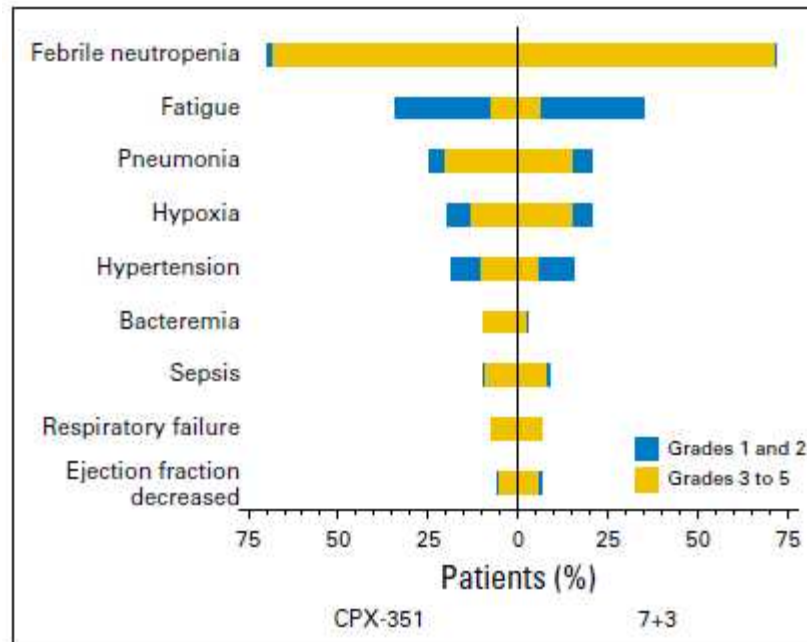


Fig 4. Most frequently reported adverse events. The percentage of patients with grade 1 and 2 and grade 3 to 5 events are shown for all adverse events that occurred in > 5% of patients in either treatment group as grade 3 to 5 events. 7+3, standard-of-care cytarabine plus daunorubicin chemotherapy; CPX-351, dual-drug liposomal encapsulation of cytarabine and daunorubicin.

- 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.

(5) 학회 의견¹⁰⁾

- 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 리포솜화 한 제형과는 다르게, 신청품은 효과 개선을 위해 물비에 대한 실험을 선행한 후 시너지 효과를 보이는 복수 약물의 물비를 나노단위 리포솜 코포물레이션화한 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.

(6) 진료상 반드시 필요한 약제인지에 대한 검토

- 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 대체가능성 등을 고려 시, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

(7) 급여기준 검토결과

- 2023년 제8차(163차) 암질환심의위원회(일자: 2023년 11월 22일)

32. 급성골수성백혈병(Acute Myeloid Leukemia)				
[2군 항암제를 포함한 요법]				
연 번	항암요법	투여대상	투여 단계	투여요법
12	liposomal cytarabine + daunorubicin	60세 이상 성인의 새로 진단받은 치료 관련 급성 골수성 백혈병(t-AML) 및 골수이형성증 관련 변화를 동반하는 급성 골수성 백혈병(AML-MRC)	1차	관해유도요법, 관해공고요법

10) 대한혈액학회()

(8) 제외국 등재 현황

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

○ 제외국 평가결과

– NICE (2018년 12월): 권고(commercial arrangement)

- 신청품은 성인에서의 새로 진단받은 치료 관련 급성 골수성 백혈병 또는 골수이형성증 관련 변화를 동반하는 급성 골수성 백혈병의 치료에서 권고됨.

– SMC (2019년 2월): 권고(Patient Access Scheme, PAS)

- NHS 스코틀랜드 내에서 신청품은 성인에서의 새로 진단받은 치료 관련 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 골수이형성증 관련 변화를 동반하는 AML의 치료로 권고됨.

– CADTH (2021년 8월): 약가 인하시 권고

- CADTH는 성인에서의 새로 진단받은 치료 관련 급성 골수성 백혈병 (t-AML) 혹은 골수이형성증 관련 변화를 동반하는 AML(AML-MRC)의 치료에 아래 조건 내에서 신청품을 권고함.
- ✓ 신청품은 급성 백혈병 환자를 관리하는 혈액 전문의의 감독 하에 입원한 상황에서 관해유도요법이 투여되어야 함.